

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 12 月 18 日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/103656 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 31/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609, 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, A61P 29/00, 37/06, 43/00, C07D 209/48, 211/62, 265/22, 265/26, 267/00, 277/46, 295/18, 295/20, 317/68

京区本郷5丁目24番5号角川本郷ビル4F株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07127

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 5 日 (05.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-165482 2002 年 6 月 6 日 (06.06.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文京区本郷5丁目24番5号角川本郷ビル4F Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

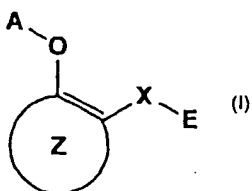
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武藤 進 (MUTO, Susumu) [JP/JP]; 〒184-0003 東京都小金井市緑町1-6-7 メイプルコーポB202 Tokyo (JP). 板井 昭子 (ITAI, Akiko) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: O-SUBSTITUTED HYDROXYARYL DERIVATIVES

(54) 発明の名称: O-置換ヒドロキシアリール誘導体



(57) Abstract: Drugs having inhibitory activity against NF- $\kappa$ B activation, containing as the active ingredient substances selected from the group consisting of compounds represented by the general formula (I), pharmacologically acceptable salts thereof, and hydrates and solvates of both:

(I) wherein X is a connecting group whose main chain has two to five atoms and which may be substituted; A is optionally substituted acyl (exclusive of unsubstituted acetyl and unsubstituted acryloyl) or optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, or alternatively A and X may be united to form a ring structure which may be substituted; E is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and Z is arene which may have a substituent in addition to the groups represented by the general formulae: -O-A (wherein A is as defined above) and -X-E (wherein X and E are each as defined above) or heteroarene which may have a substituent in addition to the groups represented by the general formulae: -O-A (wherein A is as defined above) and -X-E (wherein X and E are each as defined above).

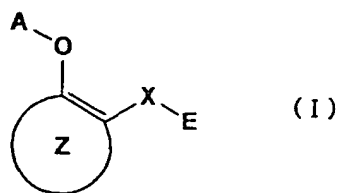
[続葉有]

BEST AVAILABLE COPY



(57) 要約:

下記一般式 (I) :



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

Aは、置換基を有していてもよいアシル基（ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く）、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表すか、あるいは連結基Xと結合して置換基を有していてもよい環構造を形成し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬。

## 明 細 書

## O-置換ヒドロキシアリール誘導体

## 技術分野

本発明は、インターロイキン (IL) -1、IL-6、IL-8、腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) などの炎症性サイトカインの産生遊離抑制作用及びNF- $\kappa$ B 活性化阻害作用を有する医薬に関する。

## 背景技術

炎症はさまざまな侵襲に対する基本的な生体防御反応であり、そこでは炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL) -1やTNF- $\alpha$  (腫瘍壊死因子) が重要な役割を担っていることが知られている。炎症性サイトカインや炎症性細胞接着因子の遺伝子解析が進み、これらが共通の転写因子 (転写調節因子とも呼ぶ) で制御されていることが明らかになってきた。この転写因子がNF- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ Bと記されることもある) と呼ばれているタンパク質である (「ヌクレイック・アシッド・リサーチ (Nucleic Acids Research)」, (英国), 1986年, 第14巻, 第20号, p. 7897-7914; 「コールド・スプリング・ハーバー・シンポジウム・オン・クオンティタティブ・バイオロジー (Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology)」, (米国), 1986年, 第51巻, 第1部, p. 611-624)。

このNF- $\kappa$ Bはp65 (Rel Aとも称する) とp50 (NF- $\kappa$ B-1とも称する) とのヘテロ二量体 (複合体とも称する) であり、通常、外界刺激の無い状態ではI- $\kappa$ Bと結合し、不活性型として細胞質に存在する。I- $\kappa$ Bはさまざまな外界刺激 (酸化的ストレス、サイトカイン、リポ多糖、ウィリールス、UV、フリーラジカル、プロテインキナーゼCなど) によってリン酸化を受けユビキチン化し、その後プロテアゾームで分解される (「ジーンズ・アンド・ディベ

ロップメント (Genes & Development)」、(米国), 1995年, 第9巻, 第22号, p. 2723-2735)。I- $\kappa$ Bから離れたNF- $\kappa$ Bは速やかに核内に移行し、NF- $\kappa$ Bの認識配列を持つプロモーター領域に結合することにより、転写因子としての役割を果たしている。

1997年になって、I- $\kappa$ Bのリン酸化に関与するリン酸化酵素 (I- $\kappa$ Bキナーゼと称してIKKと略される) が同定された (「ネイチャー (Nature)」, (英国), 1997年, 第388巻, p. 548-554; 「セル (Cell)」, (米国), 1997年, 第90巻, 第2号, p. 373-383)。IKKには互いによく似ているIKK- $\alpha$  (IKK1とも称する) とIKK- $\beta$  (IKK2とも称する) が存在しており、この二つは複合体を形成してI- $\kappa$ Bと直接結合してI- $\kappa$ Bをリン酸化することが知られている (「サイエンス (Science)」, (米国), 1997年, 第278巻, p. 866-869; 「セル (Cell)」, (米国), 1997年, 第91巻, 第2号, p. 243-252)。

最近、抗炎症剤として汎用されているアスピリンにシクロオキシゲナーゼ阻害作用以外の作用機序が想定されており、これらNF- $\kappa$ B活性化抑制によるものであることが知られている (「サイエンス (Science)」, (米国), 1994年, 第265巻, p. 956-959)。さらに、アスピリンはI- $\kappa$ BキナーゼであるIKK- $\beta$ にATPと競合して可逆的に結合し、I- $\kappa$ Bのリン酸化を阻害することで、NF- $\kappa$ Bの遊離、活性化を抑制していることが明らかになった (「ネイチャー (Nature)」, (英国), 1998年, 第396巻, p. 77-80)。もっとも、アスピリンが十分にNF- $\kappa$ B活性化を抑制するためには大用量の投与が必要であり、プロスタグランジン合成阻害による胃腸障害や抗血液凝固作用による出血傾向の増大等の副作用発生が高い確率で起こりえる可能性がある。

アスピリン以外にもNF- $\kappa$ B活性化抑制作用を有していることが明らかになった薬剤が知られている。デキサメタゾンなどのグルコルチコイド (ステロイドホルモン) はその受容体 (グルコルチコイド受容体と呼ばれている) と結合することによってNF- $\kappa$ B活性化を抑制しているが (「サイエンス (Science)」,

(米国), 1995年, 第270巻, p. 283-286)、感染症の増悪、消化性潰瘍の発生、骨密度の低下、中枢作用などの重篤な副作用があることより長期使用に適さない。免疫抑制剤であるイソキサゾール系薬剤レフルノミドもNF- $\kappa$ B抑制作用を有しているが(「ジャーナル・オブ・イムノロジー (Journal of Immunology)」, (米国), 1999年, 第162巻, 第4号, p. 2095-2102)、重篤な副作用があることからこれも長期使用には適さない。その他、NF- $\kappa$ B活性化阻害剤としては、置換ピリミジン誘導体(特表平11-512399号公報、及び「ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」, (米国), 1998年, 第41巻, 第4号, p. 413-419)、キサンチン誘導体(特開平9-227561号公報)、イソキノリン誘導体(特開平10-87491号公報)、インダン誘導体(国際公開第00/05234号パンフレット)、エポキシキノマイシンC、D及びその誘導体(特開平10-45738号公報、及び「バイオオーガニック・アンド・メディシナルケミストリー・レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Lettters)」, (英国), 2000年, 第10巻, 第9号, p. 865-869)が知られている。

一方、サリチルアミド誘導体については、N-フェニルサリチルアミド誘導体として米国特許第4358443号明細書に植物成長阻害剤としての開示がある。また、医薬としては欧州特許第0221211号明細書、特開昭62-99329号公報、及び米国特許第6117859号明細書に抗炎症剤としてとしての開示がある。国際公開第99/65499号パンフレットにはNF- $\kappa$ B阻害作用を有するN-フェニルサリチルアミド誘導体が開示されているが、実際に抗炎症活性又はNF- $\kappa$ B阻害活性を測定している化合物は少なく、アニリン部分の構造に関しては限られた置換基と置換位置での検討がなされているにすぎない。国際公開第02/49632号パンフレットにはN-アリールサリチルアミド誘導体を含むヒドロキシアリール誘導体がNF- $\kappa$ B阻害作用を有することが開示されているが、ヒドロキシアリールのO-置換体についてはN-置換サリチルアミドのO-アセチル体の記述のみに留まっている。その他、NF- $\kappa$ B阻害作用を

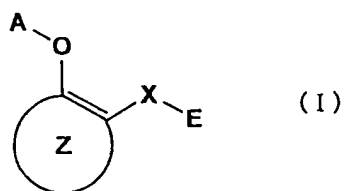
有するN-フェニルサリチルアミド誘導体としては、国際公開第02/076918号パンフレットが開示されている。国際公開第02/051397号パンフレットには、N-フェニルサリチルアミド誘導体がサイトカイン産生抑制剤として開示されている。

#### 発明の開示

本発明の課題は、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬を提供することにある。本発明者らは、種々のヒドロキシアリール誘導体についてO-置換体を合成し、TNF- $\alpha$ 刺激下でのNF- $\kappa$ B活性化抑制作用をレポーターアッセイ法にて検討した結果、O-置換ヒドロキシアリール誘導体に強力なNF- $\kappa$ B活性化抑制活性があることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式 (I) :



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

Aは、置換基を有していてもよいアシル基（ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く）、又は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基を表すか、あるいは連結基Xと結合して置換基を有していてもよい環構造を形成し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

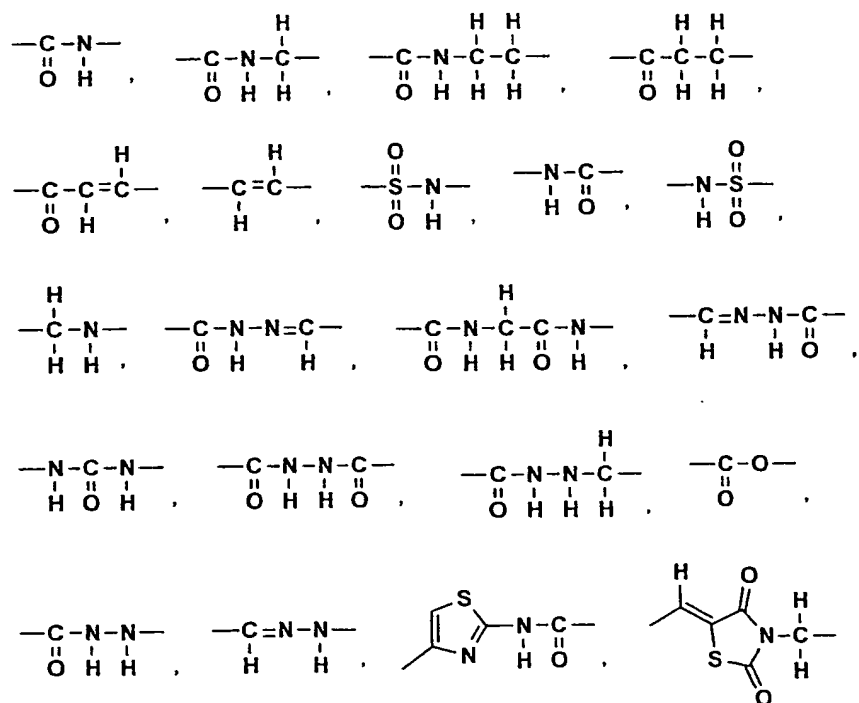
環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、

X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す)で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF-κB活性化阻害作用を有する医薬を提供するものである。

本発明の好適な医薬としては、

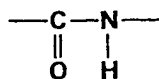
(2) Xが、下記連結基群αより選択される基(該基は置換基を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

[連結基群α] 下記式:



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)

(3) Xが、下記式:



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)で表される基(該基は置換基を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(4) Aが、下記置換基群 $\omega$ ：

[置換基群 $\omega$ ] 置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環-カルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ-カルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素-スルフォーニル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいスルフォー基、置換基を有していてもよいフォースフォーノ基、及び置換基を有していてもよいカルバモイル基

より選択される基(ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(5) 環Zが、 $C_6 \sim C_{10}$ のアレーン(該アレーンは、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(6) 環Zが、式-O-A(式中、Aは一般式(I)における定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(7) 環Zが、式-O-A (式中、Aは一般式(I)における定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である) で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(8) 環Zが、式-O-A (式中、Aは一般式(I)における定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X及びEは一般式(I)における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(9) Eが、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアリール基、又は置換基を有していてもよい5員のヘテロアリール基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(10) Eが、置換基を有していてもよいフェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

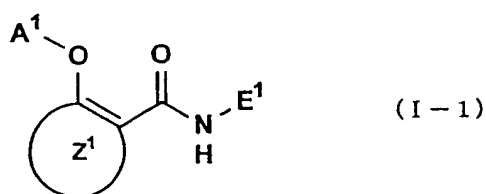
(11) Eが、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(12) Eが、置換基を有していてもよいチアゾリル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬を挙げることができる。

別の観点からは、本発明により、上記の(1)~(12)の医薬の製造のための上記の各物質の使用、上記の各物質を含むNF-κB活性化阻害剤、及びヒトを含む哺乳類動物においてNF-κB活性化を阻害する方法であって、上記の各物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

さらに本発明により、

(1) 下記一般式 (I-1) :



(式中、

A<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいアシル基（ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く）、又は置換基を有していてもよいアシルーオキシ－メチレン基を表し、

E<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Z<sup>1</sup>は、式－O－A<sup>1</sup>（式中、A<sup>1</sup>は上記定義と同義である）及び式－CONH－E<sup>1</sup>（式中、E<sup>1</sup>は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式－O－A<sup>1</sup>（式中、A<sup>1</sup>は上記定義と同義である）及び式－CONH－E<sup>1</sup>（式中、E<sup>1</sup>は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。この発明の好ましい態様によれば、

(2) A<sup>1</sup>が、N，N－ジ置換カルバモイル基（該カルバモイル基の2つの置換基は一緒になって、結合している窒素原子とともに、置換基を有していてもよい含窒素ヘテロ環式基を形成してもよい）である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(3) A<sup>1</sup>が、（モルフォーリン－4－イル）カルボニル基である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(4) A<sup>1</sup>が、置換基を有していてもよいフォースフォーノ基である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(5) 環  $Z^1$  が、式  $-O-A^1$  (式中、 $A^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) 及び式  $-CONH-E^1$  (式中、 $E^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(6) 環  $Z^1$  が、式  $-O-A^1$  (式中、 $A^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) 及び式  $-CONH-E^1$  (式中、 $E^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(7) 環  $Z^1$  が、式  $-O-A^1$  (式中、 $A^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) 及び式  $-CONH-E^1$  (式中、 $E^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(8)  $E^1$  が、置換基を有していてもよいフェニル基である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(9)  $E^1$  が、2, 5-ジ置換フェニル基又は3, 5-ジ置換フェニル基である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、

(10)  $E^1$  が、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物、及び

(11)  $E^1$  が、置換基を有していてもよいチアゾリル基である上記の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物が提供される。

別の観点からは、上記の(1)～(11)の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を含む医薬；上記医薬の製造のための上記の

(1)～(11)の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物の使用；上記の(1)～(11)の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を有効成分として含みNF- $\kappa$ B活性化阻害作

用を有する医薬；上記の（１）～（１１）の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物を有効成分として含むNF- $\kappa$ B活性化阻害剤；及びヒトを含む哺乳類動物においてNF- $\kappa$ B活性化を阻害する方法であって、上記の上記の（１）～（１１）の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本発明の理解のために「国際公開第02/49632号パンフレット」の開示を参照することは有用である。上記「国際公開第02/49632号パンフレット」の開示の全てを参照として本明細書の開示に含める。

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、弗素原子、塩素原子、臭素原子、又は沃素原子のいずれを用いてもよい。

「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アリール基、アリーレン基、アラルキル基、架橋環式炭化水素基、スピロ環式炭化水素基、及びテルペン系炭化水素等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキリデン基等の直鎖状又は分枝鎖状の１価若しくは２価の非環式炭化水素基；シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基等の飽和又は不飽和の１価若しくは２価の脂環式炭化水素基等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、ネオペンチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル

ル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル等の $C_1 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、プロパー1-エン-1-イル、アリール、イソプロペニル、ブター1-エン-1-イル、ブター2-エン-1-イル、ブター3-エン-1-イル、2-メチルプロパー2-エン-1-イル、1-メチルプロパー2-エン-1-イル、ペンター1-エン-1-イル、ペンター2-エン-1-イル、ペンター3-エン-1-イル、ペンター4-エン-1-イル、3-メチルブター2-エン-1-イル、3-メチルブター3-エン-1-イル、ヘキサ-1-エン-1-イル、ヘキサ-2-エン-1-イル、ヘキサ-3-エン-1-イル、ヘキサ-4-エン-1-イル、ヘキサ-5-エン-1-イル、4-メチルペンター3-エン-1-イル、4-メチルペンター3-エン-1-イル、ヘプター1-エン-1-イル、ヘプター6-エン-1-イル、オクター1-エン-1-イル、オクター7-エン-1-イル、ノナー1-エン-1-イル、ノナー8-エン-1-イル、デカー1-エン-1-イル、デカー9-エン-1-イル、ウンデカー1-エン-1-イル、ウンデカー10-エン-1-イル、ドデカー1-エン-1-イル、ドデカー11-エン-1-イル、トリデカー1-エン-1-イル、トリデカー12-エン-1-イル、テトラデカー1-エン-1-イル、テトラデカー13-エン-1-イル、ペンタデカー1-エン-1-イル、ペンタデカー14-エン-1-イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロパー1-イン-1-イル、プロパー2-イン-1-イル、ブター1-イン-1-イル、ブター3-イン-1

－イル、1－メチルプロパー2－イン－1－イル、ペンター1－イン－1－イル、ペンター4－イン－1－イル、ヘキサ－1－イン－1－イル、ヘキサ－5－イン－1－イル、ヘプター1－イン－1－イル、ヘプター6－イン－1－イル、オクター1－イン－1－イル、オクター7－イン－1－イル、ノナ－1－イン－1－イル、ノナ－8－イン－1－イル、デカー1－イン－1－イル、デカー9－イン－1－イル、ウンデカー1－イン－1－イル、ウンデカー10－イン－1－イル、ドデカー1－イン－1－イル、ドデカー11－イン－1－イル、トリデカー1－イン－1－イル、トリデカー12－イン－1－イル、テトラデカー1－イン－1－イル、テトラデカー13－イン－1－イル、ペンタデカー1－イン－1－イル、ペンタデカー14－イン－1－イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基が挙げられる。

「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、エタン－1，1－ジイル、プロパン－1，3－ジイル、プロパン－1，2－ジイル、プロパン－2，2－ジイル、ブタン－1，4－ジイル、ペントタン－1，5－ジイル、ヘキサタン－1，6－ジイル、1，1，4，4－テトラメチルブタン－1，4－ジイル等の $C_1 \sim C_8$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルケニレン基」としては、例えば、エテン－1，2－ジイル、プロペン－1，3－ジイル、ブター1－エン－1，4－ジイル、ブター2－エン－1，4－ジイル、2－メチルプロペン－1，3－ジイル、ペンター2－エン－1，5－ジイル、ヘキサ－3－エン－1，6－ジイル等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルキリデン基」としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキリデン基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルキル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル等の基が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1-イル、2-シクロブテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等のC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>のシクロアルケニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルケニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば、2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等のC<sub>5</sub>~C<sub>6</sub>のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルカンジエニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「シクロアルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、シクロプロピルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、5-シクロプロピルペンチル、6-シクロプロピルヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、6-シクロオクチルヘキシル等のC<sub>4</sub>~C<sub>14</sub>のシクロアルキル-アルキル基が挙

げられる。

「シクロアルキレン基」としては、例えば、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロブタン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロペンタン-1, 1-ジイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロペンタン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 1-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 4-ジイル、シクロヘプタン-1, 1-ジイル、シクロヘプタン-1, 2-ジイル、シクロオクタン-1, 1-ジイル、シクロオクタン-1, 2-ジイル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレン基が挙げられる。

「シクロアルケニレン基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1, 1-ジイル、2-シクロブテン-1, 1-ジイル、2-シクロペンテン-1, 1-ジイル、3-シクロペンテン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 2-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 4-ジイル、3-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、1-シクロブテン-1, 2-ジイル、1-シクロペンテン-1, 2-ジイル、1-シクロヘキセン-1, 2-ジイル等の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニレン基が挙げられる。

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基が挙げられる。

なお、上記「アリール基」は、上記「 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基」、「 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニル基」、又は「 $C_5 \sim C_6$ のシクロアルカンジェニル基」等と縮環していてもよく、例えば、4-インダニル、5-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、インデン-4-イル、インデン-5-イル、インデン-6-イル、インデン-7-イル、4-フェナレニル、5-フェナレニル、6-フェナレニル、7-フェナレニル、8-フェナレニル、

ニル、9-フェナレニル等の基が挙げられる。

「アリーレン基」としては、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 2-ジイル、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル、ナフタレン-1, 5-ジイル、ナフタレン-1, 6-ジイル、ナフタレン-1, 7-ジイル、ナフタレン-1, 8-ジイル、ナフタレン-2, 3-ジイル、ナフタレン-2, 4-ジイル、ナフタレン-2, 5-ジイル、ナフタレン-2, 6-ジイル、ナフタレン-2, 7-ジイル、ナフタレン-2, 8-ジイル、アントラセン-1, 4-ジイル等のC<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>のアリーレン基が挙げられる。

「アラルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「アリール基」で置換された基が挙げられ、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、アントラセニルメチル、フェナントレニルメチル、アセナフチレニルメチル、ジフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、4-フェニルブチル、4-(1-ナフチル)ブチル、4-(2-ナフチル)ブチル、5-フェニルペンチル、5-(1-ナフチル)ペンチル、5-(2-ナフチル)ペンチル、6-フェニルヘキシル、6-(1-ナフチル)ヘキシル、6-(2-ナフチル)ヘキシル等のC<sub>7</sub>~C<sub>16</sub>のアラルキル基が挙げられる。

「架橋環式炭化水素基」としては、例えば、ビシクロ[2. 1. 0]ペンチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビシクロ[2. 2. 1]オクチル、アダマンチル等の基が挙げられる。

「スピロ環式炭化水素基」としては、例えば、スピロ[3. 4]オクチル、スピロ[4. 5]デカ-1, 6-ジエニル等の基が挙げられる。

「テルペン系炭化水素」としては、例えば、ゲラニル、ネリル、リナリル、フィチル、メンチル、ボルニル等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が「ハロゲン原子」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジヨードメチル、トリヨードメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、ノナフルオロブチル、パーフルオロヘキシル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル基が挙げられる。

「ヘテロ環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「単環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、(1, 2, 3-オキサジアゾール)-4-イル、(1, 2, 3-オキサジアゾール)-5-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール)-3-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール)-5-イル、(1, 2, 5-オキサジアゾール)-3-イル、(1, 2, 5-オキサジアゾール)-4-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール)-2-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール)-5-イル、フラザニル、(1, 2, 3-

チアジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-チアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール) - 3-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール) - 3-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール) - 4-イル、(1, 3, 4-チアジアゾール) - 2-イル、(1, 3, 4-チアジアゾール) - 5-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール) - 1-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール) - 4-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール) - 5-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール) - 2-イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール) - 4-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 1-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 3-イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 5-イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール) - 3-イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール) - 4-イル、(1H-テトラゾール) - 1-イル、(1H-テトラゾール) - 5-イル、(2H-テトラゾール) - 2-イル、(2H-テトラゾール) - 5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、(1, 2, 3-トリアジン) - 4-イル、(1, 2, 3-トリアジン) - 5-イル、(1, 2, 4-トリアジン) - 3-イル、(1, 2, 4-トリアジン) - 5-イル、(1, 2, 4-トリアジン) - 6-イル、(1, 3, 5-トリアジン) - 2-イル、1-アゼピニル、1-アゼピニル、2-アゼピニル、3-アゼピニル、4-アゼピニル、(1, 4-オキサゼピン) - 2-イル、(1, 4-オキサゼピン) - 3-イル、(1, 4-オキサゼピン) - 5-イル、(1, 4-オキサゼピン) - 6-イル、(1, 4-オキサゼピン) - 7-イル、(1, 4-チアゼピン) - 2-イル、(1, 4-チアゼピン) - 3-イル、(1, 4-チアゼピン) - 5-イル、(1, 4-チアゼピン) - 6-イル、(1, 4-チアゼピン) - 7-イル等の5乃至7員の単環式ヘテロアリール基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニル、1-イソベンゾフラニル、4-イソベンゾフラニル、

5-イソベンゾフラニル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、4-ベンゾ [b] チエニル、5-ベンゾ [b] チエニル、6-ベンゾ [b] チエニル、7-ベンゾ [b] チエニル、1-ベンゾ [c] チエニル、4-ベンゾ [c] チエニル、5-ベンゾ [c] チエニル、1-インドリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、(2H-イソインドール) -1-イル、(2H-イソインドール) -2-イル、(2H-イソインドール) -4-イル、(2H-イソインドール) -5-イル、(1H-インダゾール) -1-イル、(1H-インダゾール) -3-イル、(1H-インダゾール) -4-イル、(1H-インダゾール) -5-イル、(1H-インダゾール) -6-イル、(1H-インダゾール) -7-イル、(2H-インダゾール) -1-イル、(2H-インダゾール) -2-イル、(2H-インダゾール) -4-イル、(2H-インダゾール) -5-イル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -3-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -4-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -5-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -6-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール) -7-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -3-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -4-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -5-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -6-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール) -7-イル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -3-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -4-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -5-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -6-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール) -7-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) -3-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) -4-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) -5-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール) -6-イル、(2, 1-

ベンゾイソチアゾール) - 7-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 7-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 1-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 6-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 7-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 2-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4-ナフチリジニル、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル、1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル、9-カルバゾリル、2-( $\alpha$ -カルボリニル)、3-( $\alpha$ -カルボリニル)、4-( $\alpha$ -カルボリニル)、5-( $\alpha$ -カルボリニル)、6-( $\alpha$ -カルボリニル)、7-( $\alpha$ -カルボリニル)、8-( $\alpha$ -カルボリニル)、9-( $\alpha$ -カルボリニル)、

1-( $\beta$ -カルボニル)、3-( $\beta$ -カルボニル)、4-( $\beta$ -カルボニル)、  
 5-( $\beta$ -カルボニル)、6-( $\beta$ -カルボニル)、7-( $\beta$ -カルボニル)、  
 8-( $\beta$ -カルボニル)、9-( $\beta$ -カルボニル)、1-( $\gamma$ -カルボニル)、  
 2-( $\gamma$ -カルボニル)、4-( $\gamma$ -カルボニル)、5-( $\gamma$ -カルボニル)、  
 6-( $\gamma$ -カルボニル)、7-( $\gamma$ -カルボニル)、8-( $\gamma$ -カルボニル)、  
 9-( $\gamma$ -カルボニル)、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジ  
 ニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル、1-フェノキサジニル、2-フェ  
 ノキサジニル、3-フェノキサジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキ  
 サジニル、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジ  
 ニル、4-フェノチアジニル、10-フェノチアジニル、1-フェナジニル、2-  
 フェナジニル、1-フェナントリジニル、2-フェナントリジニル、3-フェナ  
 ントリジニル、4-フェナントリジニル、6-フェナントリジニル、7-フェナ  
 ントリジニル、8-フェナントリジニル、9-フェナントリジニル、10-フェ  
 ナントリジニル、2-フェナントロリニル、3-フェナントロリニル、4-フェ  
 ナントロリニル、5-フェナントロリニル、6-フェナントロリニル、7-フェ  
 ナントロリニル、8-フェナントロリニル、9-フェナントロリニル、10-フ  
 ェナントロリニル、1-チアントレニル、2-チアントレニル、1-インドリジ  
 ニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、5-インドリジニル、6-イ  
 ンドリジニル、7-インドリジニル、8-インドリジニル、1-フェノキサチ  
 ニル、2-フェノキサチニル、3-フェノキサチニル、4-フェノキサチ  
 ニル、チエノ〔2, 3-b〕フリル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラ  
 ゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,  
 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-  
 a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2,  
 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリダジニル等の8乃至14員の縮合多環式ヘテ  
 ロアリアル基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチ

ジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル、チオラニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、1-(2-ピロリニル)、1-(2-イミダゾリニル)、2-(2-イミダゾリニル)、1-(2-ピラゾリニル)、3-(2-ピラゾリニル)、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-フォーモピペリジニル、2-テトラヒドロピラニル、モルフォーリノ、(チオモルフォーリン)-4-イル、1-ピペラジニル、1-フォーモピペラジニル等の3乃至7員の飽和若しくは不飽和の単環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、2-キヌクリジニル、2-クロマニル、3-クロマニル、4-クロマニル、5-クロマニル、6-クロマニル、7-クロマニル、8-クロマニル、1-イソクロマニル、3-イソクロマニル、4-イソクロマニル、5-イソクロマニル、6-イソクロマニル、7-イソクロマニル、8-イソクロマニル、2-チオクロマニル、3-チオクロマニル、4-チオクロマニル、5-チオクロマニル、6-チオクロマニル、7-チオクロマニル、8-チオクロマニル、1-イソチオクロマニル、3-イソチオクロマニル、4-イソチオクロマニル、5-イソチオクロマニル、6-イソチオクロマニル、7-イソチオクロマニル、8-イソチオクロマニル、1-インドリニル、2-インドリニル、3-インドリニル、4-インドリニル、5-インドリニル、6-インドリニル、7-インドリニル、1-イソインドリニル、2-イソインドリニル、4-イソインドリニル、5-イソインドリニル、2-(4H-クロメニル)、3-(4H-クロメニル)、4-(4H-クロメニル)、5-(4H-クロメニル)、6-(4H-クロメニル)、7-(4H-クロメニル)、8-(4H-クロメニル)、1-イソクロメニル、3-イソクロメニル、4-イソクロメニル、5-イソクロメニル、6-イソクロメニル、7-イソクロメニル、8-イソクロメニル、1-(1H-ピロリジニル)、2-(1H-ピロリジニル)、3-(1H-ピロリジニル)

ル)、5-(1H-ピロリジニル)、6-(1H-ピロリジニル)、7-(1H-ピロリジニル)等の8乃至10員の飽和若しくは不飽和の縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

上記「ヘテロ環基」の中で、環系を構成する原子(環原子)として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子(環原子)として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を有していてもよい単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基を「環状アミノ基」と称し、例えば、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-オキサゾリジニル、1-チアゾリジニル、ピペリジノ、モルフォーリノ、1-ピペラジニル、チオモルフォーリン-4-イル、1-フォーモピペリジニル、1-フォーモピペラジニル、2-ピロリン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、1-インドリニル、2-イソインドリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-インドリル、1-インダゾリル、2-イソインドリル等の基が挙げられる。

上記「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「シクロアルカンジェニル基」、「アリール基」、「シクロアルキレン基」、「シクロアルケニレン基」、「アリーレン基」、「架橋環式炭化水素基」、「スピロ環式炭化水素基」、及び「ヘテロ環基」を総称して「環式基」と称する。また、該「環式基」の中で、特に「アリール基」、「アリーレン基」、「単環式ヘテロアリール基」、及び「縮合多環式ヘテロアリール基」を総称して「芳香環式基」と称する。

「炭化水素-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-オキシ基」としては、例えば、アルコキシ基(アル

キルーオキシ基)、アルケニルーオキシ基、アルキニルーオキシ基、シクロアルキルーオキシ基、シクロアルキルーアルキルーオキシ基等の脂肪族炭化水素ーオキシ基；アリールオキシ基；アラルキルーオキシ基；アルキレンージオキシ基等が挙げられる。

「アルコキシ基 (アルキルーオキシ基)」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1-エチルブトキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ、*n*-ノニルオキシ、*n*-デシルオキシ、*n*-ウンデシルオキシ、*n*-ドデシルオキシ、*n*-トリデシルオキシ、*n*-テトラデシルオキシ、*n*-ペンタデシルオキシ等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

「アルケニルーオキシ基」としては、例えば、ビニルオキシ、(プロパー-1-エン-1-イル) オキシ、アリールオキシ、イソプロペニルオキシ、(ブター-1-エン-1-イル) オキシ、(ブター-2-エン-1-イル) オキシ、(ブター-3-エン-1-イル) オキシ、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル) オキシ、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-1-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-3-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-4-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター-2-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター-3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-1-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-2-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-4-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサ

ー5ーエンー1ーイル) オキシ、(4ーメチルペンター3ーエンー1ーイル) オキシ、(4ーメチルペンター3ーエンー1ーイル) オキシ、(ヘプター1ーエンー1ーイル) オキシ、(ヘプター6ーエンー1ーイル) オキシ、(オクター1ーエンー1ーイル) オキシ、(オクター7ーエンー1ーイル) オキシ、(ノナー1ーエンー1ーイル) オキシ、(ノナー8ーエンー1ーイル) オキシ、(デカー1ーエンー1ーイル) オキシ、(デカー9ーエンー1ーイル) オキシ、(ウンデカー1ーエンー1ーイル) オキシ、(ウンデカー10ーエンー1ーイル) オキシ、(ドデカー1ーエンー1ーイル) オキシ、(ドデカー11ーエンー1ーイル) オキシ、(トリデカー1ーエンー1ーイル) オキシ、(トリデカー12ーエンー1ーイル) オキシ、(テトラデカー1ーエンー1ーイル) オキシ、(テトラデカー13ーエンー1ーイル) オキシ、(ペンタデカー1ーエンー1ーイル) オキシ、(ペンタデカー14ーエンー1ーイル) オキシ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニルーオキシ基が挙げられる。

「アルキニルーオキシ基」としては、例えば、エチニルオキシ、(プロパー1ーインー1ーイル) オキシ、(プロパー2ーインー1ーイル) オキシ、(ブター1ーインー1ーイル) オキシ、(ブター3ーインー1ーイル) オキシ、(1ーメチルプロパー2ーインー1ーイル) オキシ、(ペンター1ーインー1ーイル) オキシ、(ペンター4ーインー1ーイル) オキシ、(ヘキサー1ーインー1ーイル) オキシ、(ヘキサー5ーインー1ーイル) オキシ、(ヘプター1ーインー1ーイル) オキシ、(ヘプター6ーインー1ーイル) オキシ、(オクター1ーインー1ーイル) オキシ、(オクター7ーインー1ーイル) オキシ、(ノナー1ーインー1ーイル) オキシ、(ノナー8ーインー1ーイル) オキシ、(デカー1ーインー1ーイル) オキシ、(デカー9ーインー1ーイル) オキシ、(ウンデカー1ーインー1ーイル) オキシ、(ウンデカー10ーインー1ーイル) オキシ、(ドデカー1ーインー1ーイル) オキシ、(ドデカー11ーインー1ーイル) オキシ、(トリデカー1ーインー1ーイル) オキシ、(トリデカー12ーインー1ーイル) オキシ、(テトラデカー1ーインー1ーイル) オキシ、(テトラデカー13ーインー1ーイル) オキシ、(ペンタデカー

1-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカ-1,4-イン-1-イル) オキシ等の  $C_2 \sim C_{15}$  の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等の  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロピルメトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、3-シクロプロピルプロポキシ、4-シクロプロピルブトキシ、5-シクロプロピルペンチルオキシ、6-シクロプロピルヘキシルオキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、2-シクロヘキシルエトキシ、3-シクロヘキシルプロポキシ、4-シクロヘキシルブトキシ、シクロヘプチルメトキシ、シクロオクチルメトキシ、6-シクロオクチルヘキシルオキシ等の  $C_4 \sim C_{14}$  のシクロアルキル-アルキル-オキシ基が挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ、アセナフチレニルオキシ等の  $C_6 \sim C_{14}$  のアリールオキシ基が挙げられる。

「アラルキル-オキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、アントラセニルメトキシ、フェナントレニルメトキシ、アセナフチレニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-(1-ナフチル)エトキシ、1-(2-ナフチル)エトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ、2-(2-ナフチル)エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-ナフチル)プロポキシ、3-(2-ナフチル)プロポキシ、4-フェニルブトキシ、4-(1-ナフチル)ブトキシ、4-(2-ナフチル)ブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、5-(1-ナフチル)ペンチルオキシ、5-(2-ナフチル)ペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、6-(1-ナフチル)ヘキシルオキシ、6-(2-ナフチル)ヘキシル

オキシ等の $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキルーオキシ基が挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、1-メチルメチレンジオキシ、1, 1-ジメチルメチレンジオキシ等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルコキシ基（ハロゲン化アルキルーオキシ基）」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、ヨードメトキシートリフルオロメトキシートリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロイソプロポキシ、ノナフルオロブトキシ、パーフルオロヘキシルオキシ等の1乃至13個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。

「ヘテロ環-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリアルオキシ基、縮合多環式ヘテロアリアルオキシ基、単環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基等が挙げられる。

「単環式ヘテロアリアルオキシ基」としては、例えば、3-チエニルオキシ、(イソキサゾール3-イル)オキシ、(チアゾール4-イル)オキシ、2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、4-ピリジルオキシ、(ピリミジン-4-イル)オキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリアルオキシ基」としては、5-インドリルオキシ、(ベンズイミダゾール2-イル)オキシ、2-キノリルオキシ、3-キノリルオキシ、4-キノリルオキシ等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、3-ピロリジニルオキシ、4-ピペリジニルオキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーオキシ基」としては、例えば、3-インドリニルオキシ、4-クロマニルオキシ等の基が挙げられる。

「炭化水素ースルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素ースルファニル基」としては、例えば、アルキルースルファニル基、アルケニルースルファニル基、アルキニルースルファニル基、シクロアルキルースルファニル基、シクロアルキルーアルキルースルファニル基等の脂肪族炭化水素ースルファニル基；アリールスルファニル基、アラルキルースルファニル基等が挙げられる。

「アルキルースルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n*-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、*sec*-ブチルスルファニル、*tert*-ブチルスルファニル、*n*-ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、(2-メチルブチル)スルファニル、(1-メチルブチル)スルファニル、ネオペンチルスルファニル、(1, 2-ジメチルプロピル)スルファニル、(1-エチルプロピル)スルファニル、*n*-ヘキシルスルファニル、(4-メチルペンチル)スルファニル、(3-メチルペンチル)スルファニル、(2-メチルペンチル)スルファニル、(1-メチルペンチル)スルファニル、(3, 3-ジメチルブチル)スルファニル、(2, 2-ジメチルブチル)スルファニル、(1, 1-ジメチルブチル)スルファニル、(1, 2-ジメチルブチル)スルファニル、(1, 3-ジメチルブチル)スルファニル、(2, 3-ジメチルブチル)スルファニル、(2-エチルブチル)スルファニル、(1-エチルブチル)スルファニル、(1-エチル-1-メチルプロピル)スルファニル、*n*-ヘプチルスルファニル、*n*-オクチルスルファニル、*n*-ノニルスルファニル、*n*-デシルスルファニル、*n*-ウンデシルスルファニル、*n*-ドデシルスルファニル、*n*-トリデシルスルファニル、*n*-テトラデシルスルファニル、*n*-ペンタデシルスルファニル等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルキルースルファニル基が挙げられる。

「アルケニル－スルファニル基」としては、例えば、ビニルスルファニル、(プロパー１－エン－１－イル) スルファニル、アリールスルファニル、イソプロペニルスルファニル、(ブター１－エン－１－イル) スルファニル、(ブター２－エン－１－イル) スルファニル、(ブター３－エン－１－イル) スルファニル、(２－メチルプロパー２－エン－１－イル) スルファニル、(１－メチルプロパー２－エン－１－イル) スルファニル、(ペンター１－エン－１－イル) スルファニル、(ペンター２－エン－１－イル) スルファニル、(ペンター３－エン－１－イル) スルファニル、(ペンター４－エン－１－イル) スルファニル、(３－メチルブター２－エン－１－イル) スルファニル、(３－メチルブター３－エン－１－イル) スルファニル、(ヘキサー１－エン－１－イル) スルファニル、(ヘキサー２－エン－１－イル) スルファニル、(ヘキサー３－エン－１－イル) スルファニル、(ヘキサー４－エン－１－イル) スルファニル、(ヘキサー５－エン－１－イル) スルファニル、(４－メチルペンター３－エン－１－イル) スルファニル、(４－メチルペンター３－エン－１－イル) スルファニル、(ヘプター１－エン－１－イル) スルファニル、(ヘプター６－エン－１－イル) スルファニル、(オクター１－エン－１－イル) スルファニル、(オクター７－エン－１－イル) スルファニル、(ノナー１－エン－１－イル) スルファニル、(ノナー８－エン－１－イル) スルファニル、(デカー１－エン－１－イル) スルファニル、(デカー９－エン－１－イル) スルファニル、(ウンデカー１－エン－１－イル) スルファニル、(ウンデカー１０－エン－１－イル) スルファニル、(ドデカー１－エン－１－イル) スルファニル、(ドデカー１１－エン－１－イル) スルファニル、(トリデカー１－エン－１－イル) スルファニル、(トリデカー１２－エン－１－イル) スルファニル、(テトラデカー１－エン－１－イル) スルファニル、(テトラデカー１３－エン－１－イル) スルファニル、(ペンタデカー１－エン－１－イル) スルファニル、(ペンタデカー１４－エン－１－イル) スルファニル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル－スルファニル基が挙げられる。

「アルキニル－スルファニル基」としては、例えば、エチニルスルファニル、(ブ

ロパー１－イン－１－イル) スルファニル、(プロパー２－イン－１－イル) スルファニル、(ブター１－イン－１－イル) スルファニル、(ブター３－イン－１－イル) スルファニル、(１－メチルプロパー２－イン－１－イル) スルファニル、(ペンター１－イン－１－イル) スルファニル、(ペンター４－イン－１－イル) スルファニル、(ヘキサ－１－イン－１－イル) スルファニル、(ヘキサ－５－イン－１－イル) スルファニル、(ヘプター１－イン－１－イル、(ヘプター６－イン－１－イル) スルファニル、(オクター１－イン－１－イル) スルファニル、(オクター７－イン－１－イル) スルファニル、(ノナー１－イン－１－イル) スルファニル、(ノナー８－イン－１－イル) スルファニル、(デカー１－イン－１－イル) スルファニル、(デカー９－イン－１－イル) スルファニル、(ウンデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(ウンデカー１０－イン－１－イル) スルファニル、(ドデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(ドデカー１１－イン－１－イル) スルファニル、(トリデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(トリデカー１２－イン－１－イル) スルファニル、(テトラデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(テトラデカー１３－イン－１－イル) スルファニル、(ペンタデカー１－イン－１－イル) スルファニル、(ペンタデカー１４－イン－１－イル) スルファニル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル－スルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル－スルファニル基」としては、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル－スルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル－アルキル－スルファニル基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) スルファニル、(１－シクロプロピルエチル) スルファニル、(２－シクロプロピルエチル) スルファニル、(３－シクロプロピルプロピル) スルファニル、(４－シクロプロピルブチル) スルファニル、(５－シクロプロピルペンチル) スルファニル、(６－シクロプロピルヘキシル) スルファニル、(シクロブチ

ルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロブチルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロヘキシルメチル) スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル) スルファニル、(3-シクロヘキシルプロピル) スルファニル、(4-シクロヘキシルブチル) スルファニル、(シクロヘプチルメチル) スルファニル、(シクロオクチルメチル) スルファニル、(6-シクロオクチルヘキシル) スルファニル等のC<sub>4</sub>~C<sub>14</sub>のシクロアルキル-アルキル-スルファニル基が挙げられる。

「アリールスルファニル基」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニル、アントリルスルファニル、フェナントリルスルファニル、アセナフチレニルスルファニル等のC<sub>6</sub>~C<sub>14</sub>のアリールスルファニル基が挙げられる。

「アラルキル-スルファニル基」としては、例えば、ベンジルスルファニル、(1-ナフチルメチル) スルファニル、(2-ナフチルメチル) スルファニル、(アントラセニルメチル) スルファニル、(フェナントレニルメチル) スルファニル、(アセナフチレニルメチル) スルファニル、(ジフェニルメチル) スルファニル、(1-フェネチル) スルファニル、(2-フェネチル) スルファニル、(1-(1-ナフチル) エチル) スルファニル、(1-(2-ナフチル) エチル) スルファニル、(2-(1-ナフチル) エチル) スルファニル、(2-(2-ナフチル) エチル) スルファニル、(3-フェニルプロピル) スルファニル、(3-(1-ナフチル) プロピル) スルファニル、(3-(2-ナフチル) プロピル) スルファニル、(4-フェニルブチル) スルファニル、(4-(1-ナフチル) ブチル) スルファニル、(4-(2-ナフチル) ブチル) スルファニル、(5-フェニルペンチル) スルファニル、(5-(1-ナフチル) ペンチル) スルファニル、(5-(2-ナフチル) ペンチル) スルファニル、(6-フェニルヘキシル) スルファニル、(6-(1-ナフチル) ヘキシル) スルファニル、(6-(2-ナフチル) ヘキシル) スルファニル等のC<sub>7</sub>~C<sub>16</sub>のアラルキル-スルファニル基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原

子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、(フルオロメチル) スルファニル、(クロロメチル) スルファニル、(ブロモメチル) スルファニル、(ヨードメチル) スルファニル、(ジフルオロメチル) スルファニル、(トリフルオロメチル) スルファニル、(トリクロロメチル) スルファニル、(2, 2, 2-トリフルオロエチル) スルファニル、(ペンタフルオロエチル) スルファニル、(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロプロピル) スルファニル、(ヘプタフルオロイソプロピル) スルファニル、(ノナフルオロブチル) スルファニル、(パーフルオロヘキシル) スルファニル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル-スルファニル基が挙げられる。

「ヘテロ環-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールスルファニル基、縮合多環式ヘテロアリールスルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基等が挙げられる。

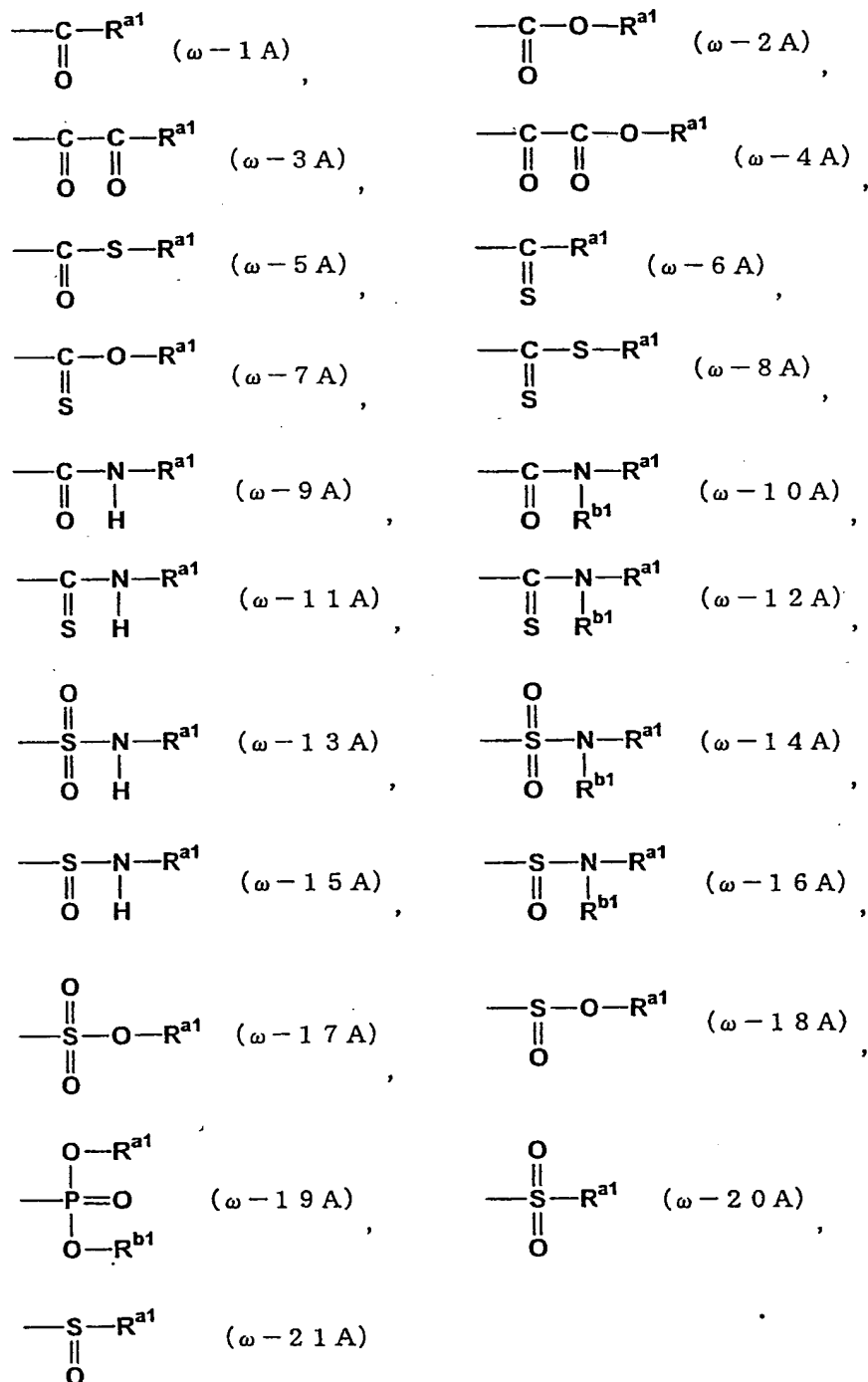
「単環式ヘテロアリールスルファニル基」としては、例えば、(イミダゾール2-イル) スルファニル、(1, 2, 4-トリアゾール2-イル) スルファニル、(ピリジン-2-イル) スルファニル、(ピリジン-4-イル) スルファニル、(ピリミジン-2-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリールスルファニル基」としては、(ベンズイミダゾール2-イル) スルファニル、(キノリン-2-イル) スルファニル、(キノリン-4-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-ピロリジン) スルファニル、(4-ピペリジン) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-インドリ) スルファニル、(4-クロマニル) スルファニル等の基が挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、フォルミル基、グリオキシロイル基、チオフォルミル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルファモイル基、スルフィナモイル基、カルボキシ基、スルフォー基、フォースフォーノ基、及び下記式：



(式中、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ は、同一又は異なって、炭化水素基又はヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

上記「アシル基」の定義において、

式( $\omega-1A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル基」(具体例:アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、フェニルアセチル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル基」(具体例:2-テノイル、3-フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等の基)と称する。

式( $\omega-2A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル基」(具体例:メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル基」(具体例:3-ピリジルオキシカルボニル等の基)と称する。

式( $\omega-3A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル基」(具体例:ピルボイル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル基」と称する。

式( $\omega-4A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-カルボニル基」(具体例:メトキサリル、エトキサリル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-カルボニル基」と称する。

式( $\omega-5A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル基」と称する。

式(ω-6A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル基」と称する。

式(ω-7A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-チオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-チオカルボニル基」と称する。

式(ω-8A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニル基」と称する。

式(ω-9A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル基」(具体例：N-メチルカルバモイル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル基」と称する。

式(ω-10A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル基」(具体例：N, N-ジメチルカルバモイル等の基)、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-置換カルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル基」(具体例：モルフォリノカルボニル等の基)と称する。

式(ω-11A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル基」と称する。

式(ω-12A)で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環

状アミノ基である基を「環状アミノチオカルボニル基」と称する。

式( $\omega-13A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル基」と称する。

式( $\omega-14A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル基」(具体例: N, N-ジメチルスルファモイル等の基)、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)スルファモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフォーニル基」(具体例: 1-ピロリルスルフォーニル等の基)と称する。

式( $\omega-15A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」と称する。

式( $\omega-16A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル基」と称する。

式( $\omega-17A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフォーニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフォーニル基」と称する。

式( $\omega-18A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル基」と称する。

式( $\omega-19A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「O,

「O'-ジ(炭化水素)-フォースフォーノ基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ(ヘテロ環)-フォースフォーノ基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-フォースフォーノ基」と称する。

式( $\omega-20A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフォーニル基」(具体例:メタンスルフォーニル、ベンゼンスルフォーニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフォーニル基」と称する。

式( $\omega-21A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル基」(具体例:メチルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル基」と称する。

上記式( $\omega-1A$ )乃至( $\omega-21A$ )で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式( $\omega-1A$ )で表される「炭化水素-カルボニル基」としては、アルキル-カルボニル基、アルケニル-カルボニル基、アルキニル-カルボニル基、シクロアルキル-カルボニル基、シクロアルケニル-カルボニル基、シクロアルカンジエニル-カルボニル基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル基等の脂肪族炭化水素-カルボニル基;アリールカルボニル基;アラルキル-カルボニル基;架橋環式炭化水素-カルボニル基;スピロ環式炭化水素-カルボニル基;テルペン系炭化水素-カルボニル基が挙げられる。以下、式( $\omega-2A$ )乃至( $\omega-21A$ )で表される基も同様である。

上記式( $\omega-1A$ )乃至( $\omega-21A$ )で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式( $\omega-1A$ )で表される「ヘテロ環-カルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基が挙げられる。以下、式( $\omega-2A$ )乃至( $\omega-21A$ )で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10A$ ) 乃至 ( $\omega-16A$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

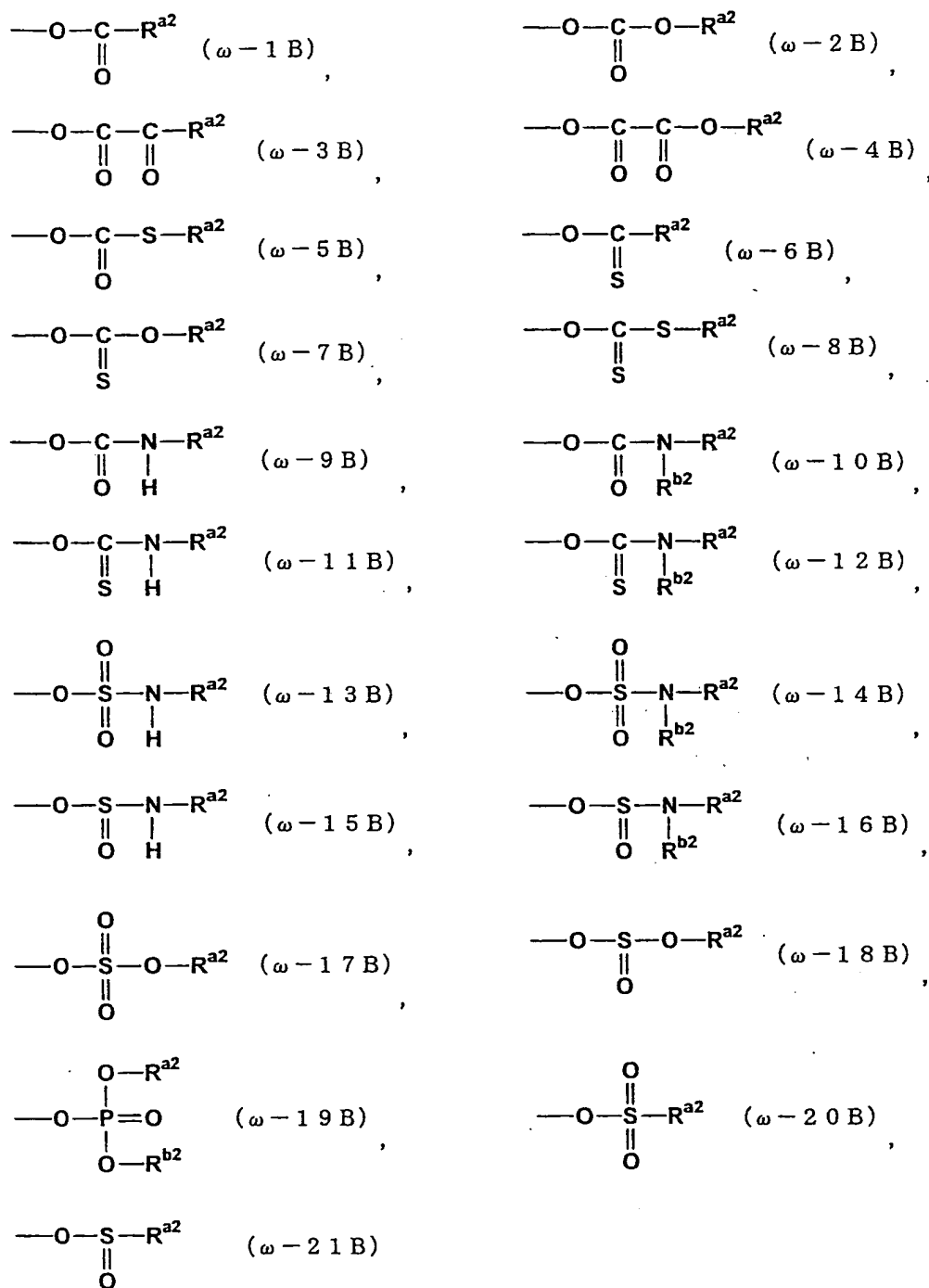
本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、特に言及する場合を除き、その官能基が、化学的に可能な位置に1個又は2個以上の「置換基」を有する場合があることを意味する。官能基に存在する置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一であっても異なってもよい。官能基に存在する「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、オキシ基、チオキシ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、イソシアノ基、シアナト基、チオシアナト基、イソシアナト基、イソチオシアナト基、ヒドロキシ基、スルファニル基、カルボキシ基、スルファニルカルボニル基、オキサロ基、メソオキサロ基、チオカルボキシ基、ジチオカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフォール基、スルファモイル基、スルフィノ基、スルフィナモイル基、スルフェノ基、スルフェナモイル基、フォースフォーノ基、ヒドロキシフォースフォーニル基、炭化水素基、ヘテロ環基、炭化水素-オキシ基、ヘテロ環-オキシ基、炭化水素-スルファニル基、ヘテロ環-スルファニル基、アシル基、アミノ基、ヒドラジノ基、ヒドラゾノ基、ジアゼニル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジノ基、カルバモイミドイル基 (アミジノ基)、アジド基、イミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アミノオキシ基、ジアゾ基、セミカルバジノ基、セミカルバゾノ基、アロファニル基、ヒダントイル基、フォースファノ基、フォースフォーロソ基、フォースフォー基、ボリル基、シリル基、スタニル基、セラニル基、オキシド基等を挙げることができる。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」が2個以上存在する場合、該2個以上の置換基は、それらが結合している原子と一緒になって環式基を形成してもよい。このような環式基には、環系を構成する原子 (環原子) として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種が1個以上含有されていてもよく、該環上には1個以上の置換基が存在してい

てもよい。該環は、単環式又は縮合多環式のいずれであってもよく、芳香族又は非芳香族のいずれであってもよい。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」は、該置換基上の化学的に可能な位置で、上記「置換基」によって置換されていてもよい。置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基で置換される場合には、それらは同一であっても異なってもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化アルキルカルボニル基（具体例：トリフルオロアセチル等の基）、ハロゲン化アルキルスルフォニル基（具体例：トリフルオロメタンスルフォニル等の基）、アシルオキシ基、アシルスルファニル基、N-炭化水素基-アミノ基、N, N-ジ（炭化水素）-アミノ基、N-ヘテロ環-アミノ基、N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基、アシル-アミノ基、ジ（アシル）-アミノ基等の基が挙げられる。また、上記「置換基」上での「置換」は複数次にわたって繰り返されてもよい。

「アシルオキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フォルミルオキシ基、グリオキシロイルオキシ基、チオフォルミルオキシ基、カルバモイルオキシ基、チオカルバモイルオキシ基、スルファモイルオキシ基、スルフィナモイルオキシ基、カルボキシオキシ基、スルフォキシ基、フォースフォーノオキシ基、及び下記式：



(式中、 $R^{a2}$  及び  $R^{b2}$  は、同一又は異なって、炭化水素基、又はヘテロ環基を表すか、あるいは  $R^{a2}$  及び  $R^{b2}$  が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシルーオキシ基」の定義において、

式 ( $\omega-1B$ ) で表される基の中で、 $R^{*2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-オキシ基」(具体例: アセトキシ、ベンゾイルオキシ等の基)、 $R^{*2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-2B$ ) で表される基の中で、 $R^{*2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-オキシ基」、 $R^{*2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-3B$ ) で表される基の中で、 $R^{*2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{*2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-4B$ ) で表される基の中で、 $R^{*2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{*2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-5B$ ) で表される基の中で、 $R^{*2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{*2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-6B$ ) で表される基の中で、 $R^{*2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{*2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-7B$ ) で表される基の中で、 $R^{*2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{*2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-8B$ ) で表される基の中で、 $R^{*2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{*2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-9B$ ) で表される基の中で、 $R^{*2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{*2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-10B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-11B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-12B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-13B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」と称する。

式( $\omega-14B$ )で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフォーニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-15B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-16B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-17B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフォーニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフォーニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-18B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-19B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -フォースフォーノ-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -フォースフォーノ-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素置換-O'-ヘテロ環置換フォースフォーノ-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-20B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフォーニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフォーニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-21B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-オキシ基」と称する。

上記式 ( $\omega-1$  B) 乃至 ( $\omega-2$  1 B) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1$  B) で表される「炭化水素-カルボニル-オキシ基」としては、アルキル-カルボニル-オキシ基、アルケニル-カルボニル-オキシ基、アルキニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-カルボニル-オキシ基、シクロアルケニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルカンジェニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-オキシ基；アリールカルボニル-オキシ基；アラルキル-カルボニル-オキシ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-オキシ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2$  B) 乃至 ( $\omega-2$  1 B) で表される基も同様である。

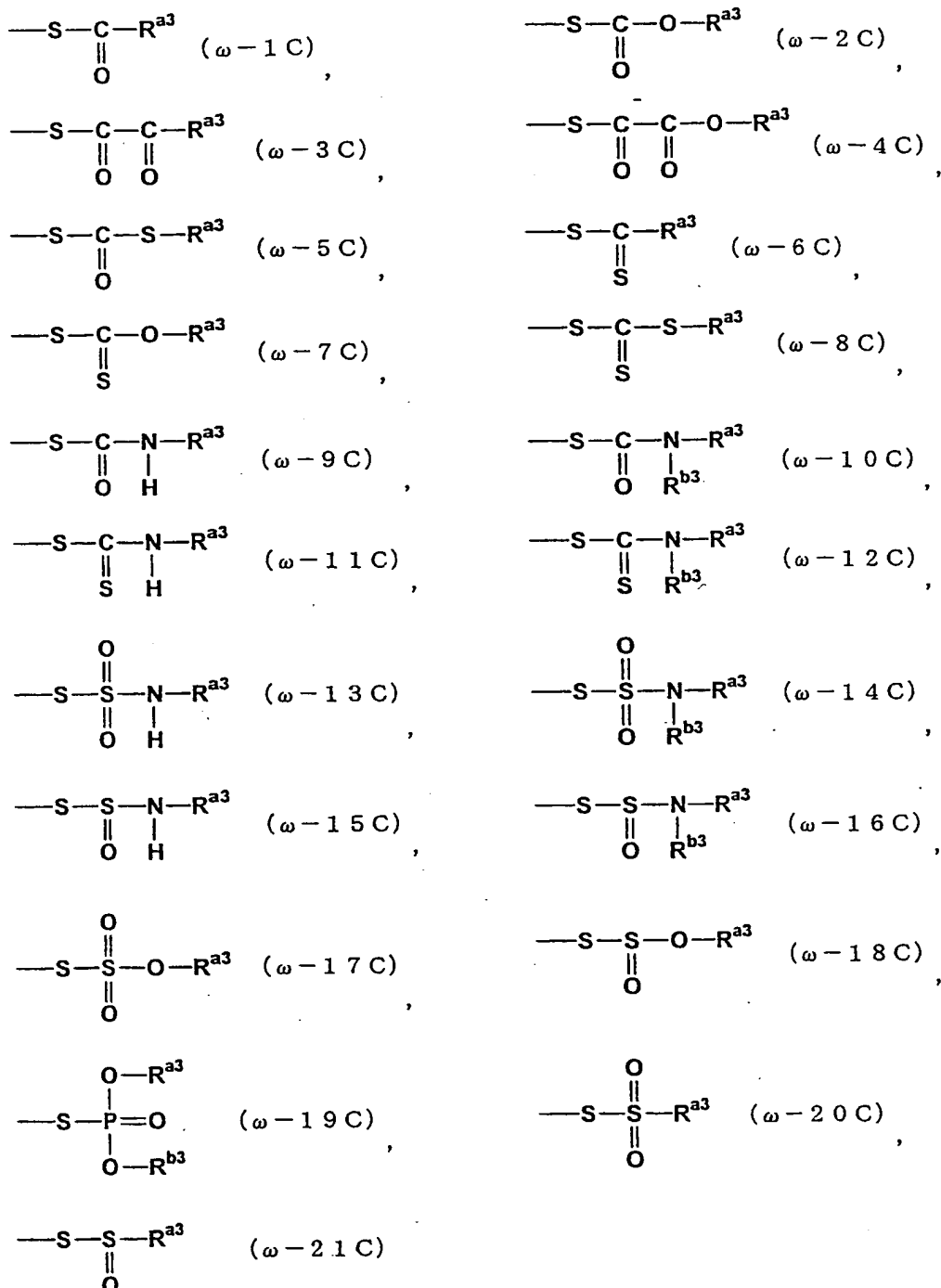
上記式 ( $\omega-1$  B) 乃至 ( $\omega-2$  1 B) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1$  B) で表される「ヘテロ環-カルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2$  B) 乃至 ( $\omega-2$  1 B) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1$  0 B) 乃至 ( $\omega-1$  6 B) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル-オキシ基」、「炭化水素-オキシ基」、及び「ヘテロ環-オキシ基」を総称して、「置換オキシ基」と称する。また、これら「置換オキシ基」と「ヒドロキシ基」を総称して、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と称する。

「アシル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フォールミルスルファニル基、グリオキシロイルスルファニル基、チオフォールミルスルファニル基、カルバモイルスルファニル基、チオカルバモイルスルファニル基、スルファモイルスルファニル基、スルフィナモイルスルファニル基、カルボキシスルファニル基、スルフォー

スルファニル基、フォースフォーノスルファニル基、及び下記式：



(式中、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$

$R^{a3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

上記「アシルースルファニル基」の定義において、

式 ( $\omega-1C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-2C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-3C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-4C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-5C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-6C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-7C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-チオカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-8C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-9C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-10C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-スルファモイル基」と称する。

式 ( $\omega-11C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-12C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-13C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-14C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルファモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルファモイル-スルフィニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテ

「環スルファモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノスルフォーニルスルファニル基」と称する。

式( $\omega-15C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素スルフィナモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環スルフィナモイルスルファニル基」と称する。

式( $\omega-16C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)スルフィナモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)スルフィナモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環スルフィナモイルスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノスルファニルスルファニル基」と称する。

式( $\omega-17C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルフォーニルスルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルフォーニルスルファニル基」と称する。

式( $\omega-18C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシスルフィニルスルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシスルフィニルスルファニル基」と称する。

式( $\omega-19C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ(炭化水素)フォースフォーノスルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ(ヘテロ環)フォースフォーノスルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環フォースフォーノスルファニル基」と称する。

式( $\omega-20C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフォーニルスルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフォーニルスルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-21C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「炭化水素—スルフィニル—スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環—スルフィニル—スルファニル基」と称する。

上記式 ( $\omega-1C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1C$ ) で表される「炭化水素—カルボニル—スルファニル基」としては、アルキル—カルボニル—スルファニル基、アルケニル—カルボニル—スルファニル基、アルキニル—カルボニル—スルファニル基、シクロアルキル—カルボニル—スルファニル基、シクロアルケニル—カルボニル—スルファニル基、シクロアルカンジエニル—カルボニル—スルファニル基、シクロアルキル—アルキル—カルボニル—スルファニル基等の脂肪族炭化水素—カルボニル—スルファニル基；アリールカルボニル—スルファニル基；アラルキル—カルボニル—スルファニル基；架橋環式炭化水素—カルボニル—スルファニル基；スピロ環式炭化水素—カルボニル—スルファニル基；テルペン系炭化水素—カルボニル—スルファニル基が挙げられる。

以下、式 ( $\omega-2C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1C$ ) で表される「ヘテロ環—カルボニル—スルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールカルボニル—スルファニル基、縮合多環式ヘテロアリールカルボニル—スルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環—カルボニル—スルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環—カルボニル—スルファニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10C$ ) 乃至 ( $\omega-16C$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル—スルファニル基」、「炭化水素—スルファニル基」、及び「ヘテロ環—スルファニル基」を総称して、「置換スルファニル基」と称する。また、これら「置換スルファニル基」と「スルファニル基」を総称して、「置換基を有して

もよいスルファニル基」と称する。

「N-炭化水素-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N-アルキル-アミノ基、N-アルケニル-アミノ基、N-アルキニル-アミノ基、N-シクロアルキル-アミノ基、N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基、N-アリールアミノ基、N-アラルキル-アミノ基等が挙げられる。

「N-アルキル-アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、(2-メチルブチル)アミノ、(1-メチルブチル)アミノ、ネオペンチルアミノ、(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ、(1-エチルプロピル)アミノ、n-ヘキシルアミノ、(4-メチルペンチル)アミノ、(3-メチルペンチル)アミノ、(2-メチルペンチル)アミノ、(1-メチルペンチル)アミノ、(3, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 1-ジメチルブチル)アミノ、(1, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2-エチルブチル)アミノ、(1-エチルブチル)アミノ、(1-エチル-1-メチルプロピル)アミノ、n-ヘプチルアミノ、n-オクチルアミノ、n-ノニルアミノ、n-デシルアミノ、n-ウンデシルアミノ、n-ドデシルアミノ、n-トリデシルアミノ、n-テトラデシルアミノ、n-ペンタデシルアミノ等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルケニル-アミノ基」としては、例えば、ビニルアミノ、(プロパー-1-エン-1-イル)アミノ、アリールアミノ、イソプロペニルアミノ、(ブター-1-エン-1-イル)アミノ、(ブター-2-エン-1-イル)アミノ、(ブター-3-エン-1-イル)アミノ、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-1-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-3-エン-1-イル)

アミノ、(ペンタ-4-エン-1-イル) アミノ、(3-メチルブタ-2-エン-1-イル) アミノ、(3-メチルブタ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-2-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-4-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンタ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-6-エン-1-イル) アミノ、(オクタ-1-エン-1-イル) アミノ、(オクタ-7-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-エン-1-イル) アミノ、(デカ-1-エン-1-イル) アミノ、(デカ-9-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-10-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ドデカ-11-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-14-エン-1-イル) アミノ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルケニル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルキニル-アミノ基」としては、例えば、エチニルアミノ、(プロパ-1-イン-1-イル) アミノ、(プロパ-2-イン-1-イル) アミノ、(ブタ-1-イン-1-イル) アミノ、(ブタ-3-イン-1-イル) アミノ、(1-メチルプロパ-2-イン-1-イル) アミノ、(ペンタ-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンタ-4-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) アミノ、(ヘプタ-1-イン-1-イル、(ヘプタ-6-イン-1-イル) アミノ、(オクタ-1-イン-1-イル) アミノ、(オクタ-7-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-イン-1-イル) アミノ、(デカ-1-イン-1-イル) アミノ、(デカ-9-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ウ

ンデカー10-イン-1-イル)アミノ、(ドデカー1-イン-1-イル)アミノ、  
(ドデカー11-イン-1-イル)アミノ、(トリデカー1-イン-1-イル)ア  
ミノ、(トリデカー12-イン-1-イル)アミノ、(テトラデカー1-イン-1  
-イル)アミノ、(テトラデカー13-イン-1-イル)アミノ、(ペンタデカー  
1-イン-1-イル)アミノ、(ペンタデカー14-イン-1-イル)アミノ等の  
 $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アミノ基」としては、例えば、シクロプロピルアミノ、  
シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘ  
プチルアミノ、シクロオクチルアミノ等の $C_3 \sim C_8$ のN-シクロアルキル-アミ  
ノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基」としては、例えば、(シクロプロピ  
ルメチル)アミノ、(1-シクロプロピルエチル)アミノ、(2-シクロプロピル  
エチル)アミノ、(3-シクロプロピルプロピル)アミノ、(4-シクロプロピル  
ブチル)アミノ、(5-シクロプロピルペンチル)アミノ、(6-シクロプロピル  
ヘキシル)アミノ、(シクロブチルメチル)アミノ、(シクロペンチルメチル)ア  
ミノ、(シクロブチルメチル)アミノ、(シクロペンチルメチル)アミノ、(シクロ  
ヘキシルメチル)アミノ、(2-シクロヘキシルエチル)アミノ、(3-シクロヘ  
キシルプロピル)アミノ、(4-シクロヘキシルブチル)アミノ、(シクロヘプチ  
ルメチル)アミノ、(シクロオクチルメチル)アミノ、(6-シクロオクチルヘキ  
シル)アミノ等の $C_4 \sim C_{14}$ のN-シクロアルキル-アルキル-アミノ基が挙げ  
られる。

「N-アリールアミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルア  
ミノ、2-ナフチルアミノ、アントリルアミノ、フェナントリルアミノ、アセナ  
フチレニルアミノ等の $C_6 \sim C_{14}$ のN-モノ-アリールアミノ基が挙げられる。

「N-アラルキル-アミノ基」としては、例えば、ベンジルアミノ、(1-ナフチ  
ルメチル)アミノ、(2-ナフチルメチル)アミノ、(アントラセニルメチル)ア  
ミノ、(フェナントレニルメチル)アミノ、(アセナフチレニルメチル)アミノ、

(ジフェニルメチル) アミノ、(1-フェネチル) アミノ、(2-フェネチル) アミノ、(1-(1-ナフチル) エチル) アミノ、(1-(2-ナフチル) エチル) アミノ、(2-(1-ナフチル) エチル) アミノ、(2-(2-ナフチル) エチル) アミノ、(3-フェニルプロピル) アミノ、(3-(1-ナフチル) プロピル) アミノ、(3-(2-ナフチル) プロピル) アミノ、(4-フェニルブチル) アミノ、(4-(1-ナフチル) ブチル) アミノ、(4-(2-ナフチル) ブチル) アミノ、(5-フェニルペンチル) アミノ、(5-(1-ナフチル) ペンチル) アミノ、(5-(2-ナフチル) ペンチル) アミノ、(6-フェニルヘキシル) アミノ、(6-(1-ナフチル) ヘキシル) アミノ、(6-(2-ナフチル) ヘキシル) アミノ等のC<sub>7</sub>~C<sub>16</sub>のN-アラルキル-アミノ基が挙げられる。

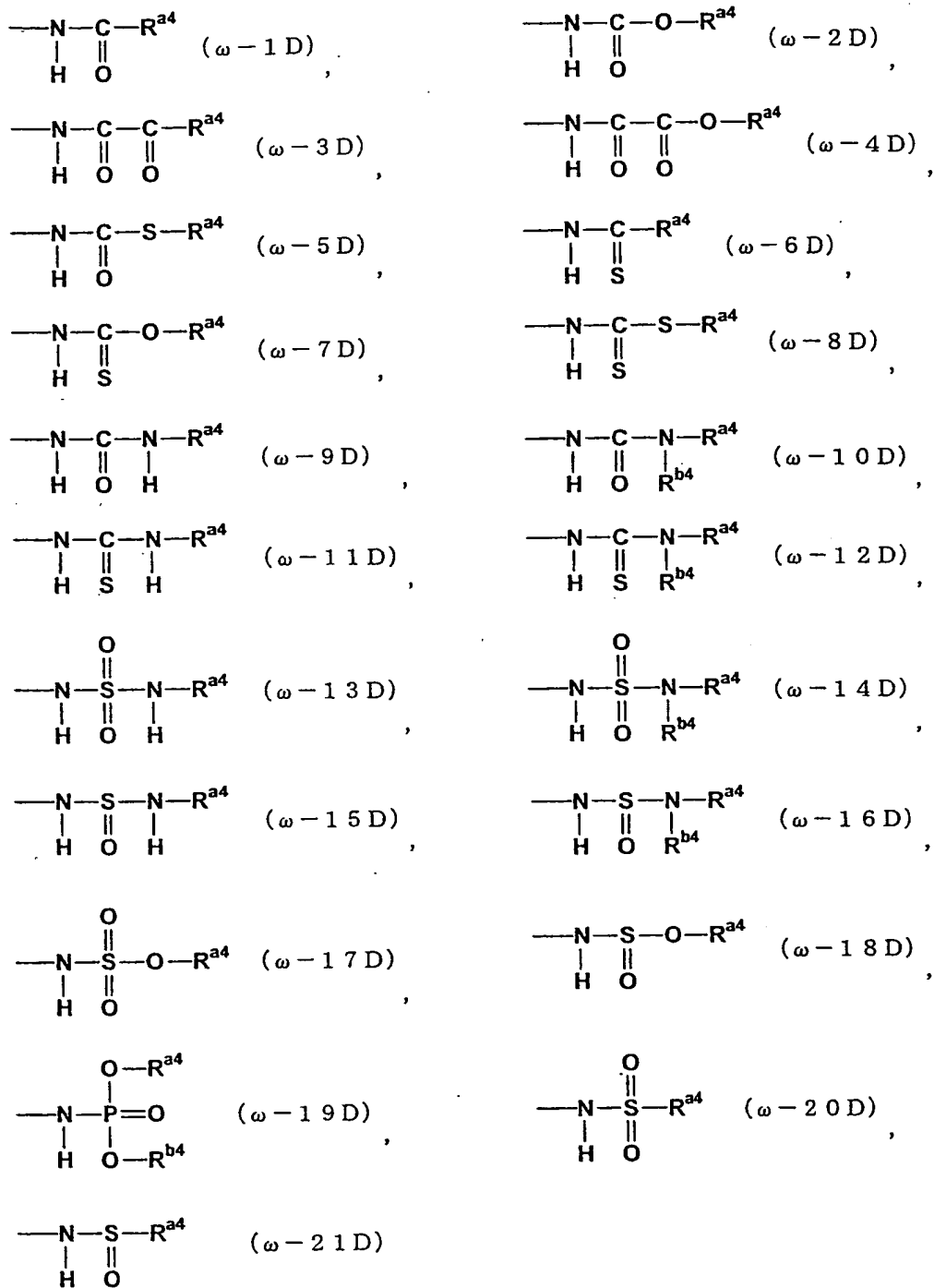
「N, N-ジ(炭化水素)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N, N-ジ-n-プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-アリールN-メチルアミノ、N-(プロパー-2-イン-1-イル)-N-メチルアミノ、N, N-ジシクロヘキシルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシルメチルアミノ-N-メチルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、N, N-ジベンジルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ等の基が挙げられる。

「N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つ水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、例えば、(3-ピロリジニル) アミノ、(4-ピペリジニル) アミノ、(2-テトラヒドロピラニル) アミノ、(3-インドリニル) アミノ、(4-クロマニル) アミノ、(3-チエニル) アミノ、(3-ピリジニル) アミノ、(3-キノリル) アミノ、(5-インドリル) アミノ等の基が挙げられる。

「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」及び「ヘテロ環基」で1つずつ置換された基が挙げられ、例えば、N-メチル-N-(4-ピペリジニル) アミノ、N-(4-クロマニル)

—N—メチルアミノ、N—メチル—N—（3—チエニル）アミノ、N—メチル—N—（3—ピリジル）アミノ、N—メチル—N—（3—キノリル）アミノ等の基が挙げられる。

「アシル—アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、フォルミルアミノ基、グリオキシロイルアミノ基、チオフォルミルアミノ基、カルバモイルアミノ基、チオカルバモイルアミノ基、スルファモイルアミノ基、スルフィナモイルアミノ基、カルボキシアミノ基、スルフォーアミノ基、フォースフォーノアミノ基、及び下記式：



(式中、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシルーアミノ基」の定義において、

式 ( $\omega-1D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-2D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-3D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-4D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-5D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-6D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-7D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-8D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-9D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「Nー炭化水素ーカルバモイル基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環ーカルバモ

イルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-10D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-11D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-12D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-13D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-14D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「ジ(炭化水素)スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフォーニルーアミノ基」と称

する。

式 ( $\omega-15D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-アミノ基」と称する。; 式 ( $\omega-16D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル-アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-17D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフォーニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフォーニル-アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-18D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-19D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -フォースフォーノ-アミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -フォースフォーノ-アミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-フォースフォーノ-アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-20D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフォーニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフォーニル-アミノ基」と称する。

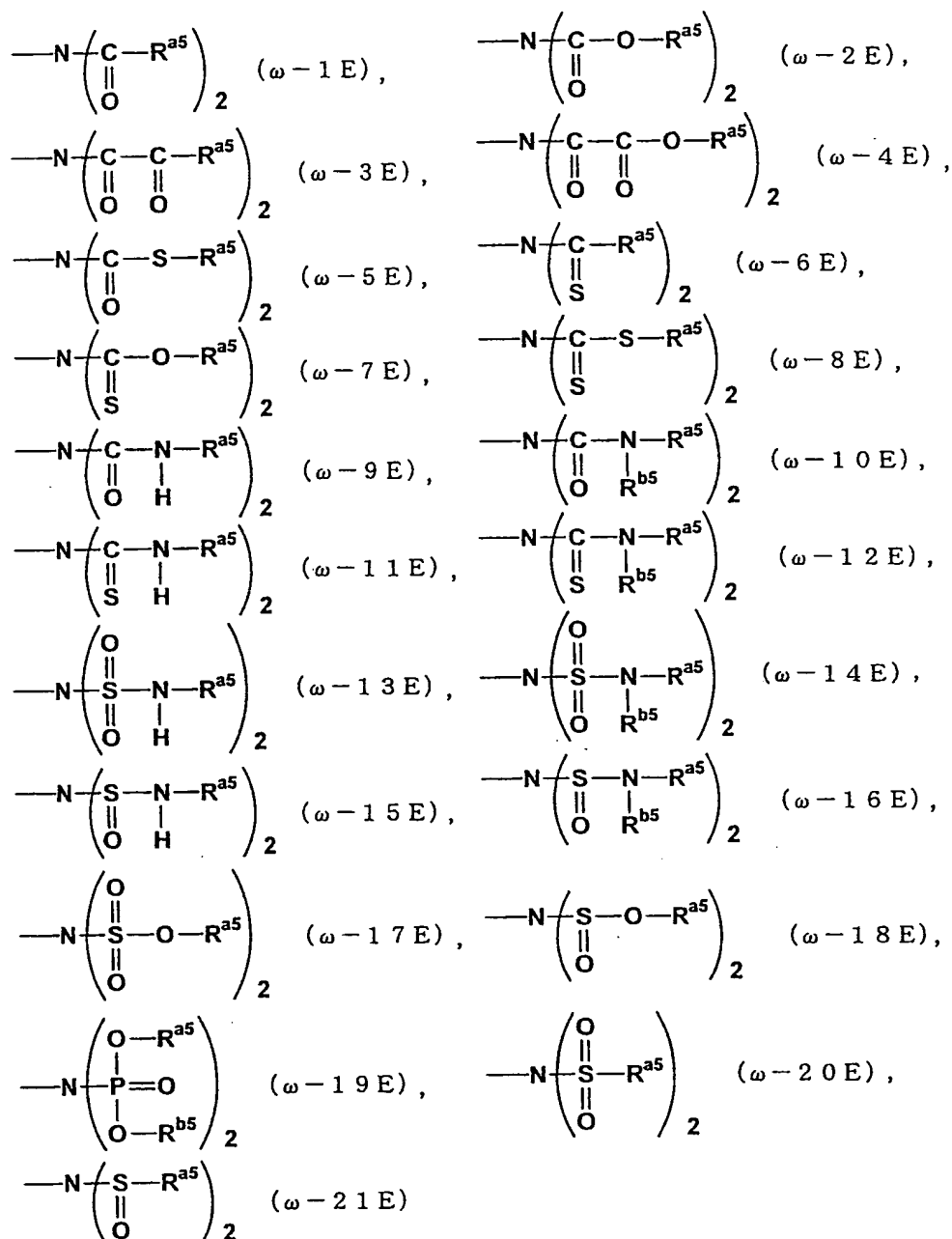
式 ( $\omega-21D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-アミノ基」と称する。

上記式 ( $\omega-1D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1D$ ) で表される「炭化水素-カルボニル-アミノ基」としては、アルキル-カルボニル-アミノ基、アルケニル-カルボニル-アミノ基、アルキニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-カルボニル-アミノ基、シクロアルケニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-アミノ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-アミノ基；アリールカルボニル-アミノ基；アラルキル-カルボニル-アミノ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1D$ ) で表される「ヘテロ環-カルボニル-アミノ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールカルボニル-アミノ基、縮合多環式ヘテロアリールカルボニル-アミノ基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10D$ ) 乃至 ( $\omega-16D$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

「ジ(アシル)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」の定義における「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ジ(フォルミル)-アミノ基、ジ(グリオキシロイル)-アミノ基、ジ(チオフォルミル)-アミノ基、ジ(カルバモイル)-アミノ基、ジ(チオカルバモイル)-アミノ基、ジ(スルファモイル)-アミノ基、ジ(スルフィナモイル)-アミノ基、ジ(カルボキシ)-アミノ基、ジ(スルフォー)-アミノ基、ジ(フォースフォーノ)-アミノ基、及び下記式：



(式中、 $\text{R}^{a5}$ 及び $\text{R}^{b5}$ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $\text{R}^{a5}$ 及び $\text{R}^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基があげられる

上記「ジ(アシル)ーアミノ基」の定義において、

式( $\omega-1 \text{ E}$ )で表される基で、 $\text{R}^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素

ーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式( $\omega-2E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーオキシーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式( $\omega-3E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式( $\omega-4E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式( $\omega-5E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ースルファニルーカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式( $\omega-6E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーチオカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式( $\omega-7E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ーオキシーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式( $\omega-8E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニル)ーアミノ基」と称する。

式( $\omega-9E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(Nー炭化水素ーカルバモイル)アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(Nーヘテロ環ーカルバモイル)ーアミノ基」と称する。

式( $\omega-10E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス

「[N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル)-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノ-カルボニル)-アミノ基」と称する。

式( $\omega-11E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(N-炭化水素-チオカルバモイル)-アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(N-ヘテロ環-チオカルバモイル)-アミノ基」と称する。

式( $\omega-12E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル)-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノ-チオカルボニル)-アミノ基」と称する。

式( $\omega-13E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(N-炭化水素-スルファモイル)-アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(N-ヘテロ環-スルファモイル)-アミノ基」と称する。

式( $\omega-14E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス[N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス[N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイル]-アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス(N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル)-アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス(環状アミノ-スルフォール)-アミノ基」と称する。

式( $\omega-15E$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(N-炭

化水素－スルフィナモイル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N－ヘテロ環－スルフィナモイル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-16E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [N, N－ジ (炭化水素)－スルフィナモイル]－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [N, N－ジ (ヘテロ環)－スルフィナモイル]－アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N－炭化水素－N－ヘテロ環－スルフィナモイル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノ－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-17E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－オキシースルフォーニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－オキシースルフォーニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-18E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－オキシースルフィニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－オキシースルフィニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-19E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [O, O'－ジ (炭化水素)－フォースフォーノ]－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [O, O'－ジ (ヘテロ環)－フォースフォーノ]－アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (O－炭化水素－O'－ヘテロ環－フォースフォーノ)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-20E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－スルフォーニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－スルフォーニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-21E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－スルフィニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

上記式 ( $\omega-1E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基における「炭化水素」とし

ては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1E$ ) で表される「ビス (炭化水素-カルボニル) -アミノ基」としては、ビス (アルキル-カルボニル) -アミノ基、ビス (アルケニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (アルキニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルキル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルケニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルカンジェニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルキル-アルキル-カルボニル) -アミノ基等のビス (脂肪族炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (アリールカルボニル) -アミノ基；ビス (アラルキル-カルボニル) -アミノ基；ビス (架橋環式炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (スピロ環式炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (テルペン系炭化水素-カルボニル) -アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1E$ ) で表される「ビス (ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基」としては、例えば、ビス (単環式ヘテロアリールカルボニル) -アミノ基、ビス (縮合多環式ヘテロアリールカルボニル) -アミノ基、ビス (単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基、ビス (縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10E$ ) 乃至 ( $\omega-16E$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

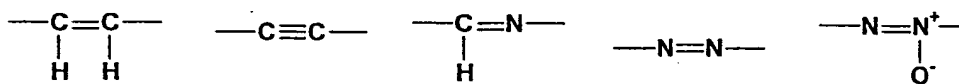
上記「アシル-アミノ基」及び「ジ (アシル) -アミノ基」を総称して、「アシル置換アミノ基」と称する。また、上記「N-炭化水素-アミノ基」、「N, N-ジ (炭化水素) -アミノ基」、「N-ヘテロ環-アミノ基」、「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」、「環状アミノ基」、「アシル-アミノ基」、及び「ジ (アシル) -アミノ基」を総称して、「置換アミノ基」と称する。

以下、上記一般式 (I) で表される化合物について具体的に説明する。

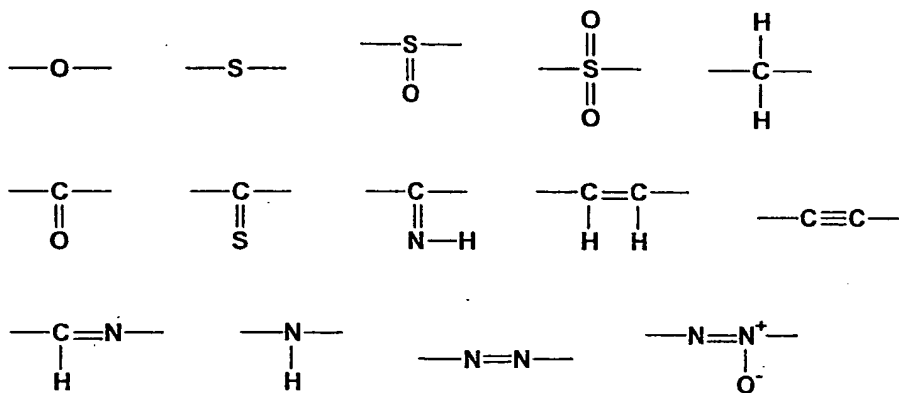
Xの定義における「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」とは、環ZとEの間に、主鎖の原子が2ないし5個連なっている連結基を意味する。上記「主鎖の原子数」は、ヘテロ原子の有無に関わらず、環ZとEとの間に存在する原子の数が最小となるように数えるものとする。例えば、1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個、1, 4-フェニレンの原子数を4個、2, 6-ピリジンジイルの原子数を3個として数える。

上記「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」は、下記「2価基群ζ-1」より選択される基1個で形成されるか、あるいは、下記「2価基群ζ-2」より選択される基1ないし4種が2ないし4個結合して形成される。

〔2価基群ζ-1〕下記式：



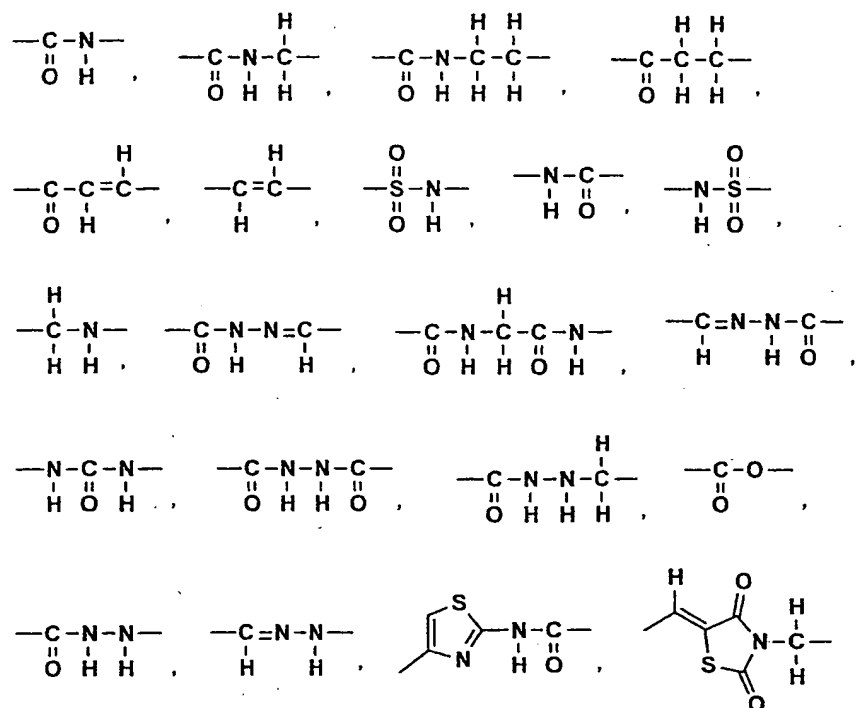
〔2価基群ζ-2〕下記式：



該2価基が2個以上結合する場合、各基は同一であっても異なってもよい。

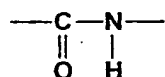
上記「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」としては、好適には、下記連結基群αより選択される基である。

〔連結基群α〕下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

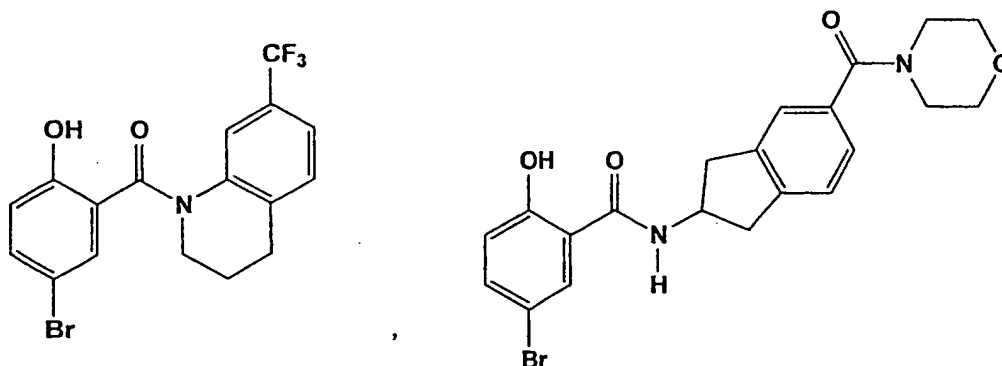
最も好適には、下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

で表される基である。

「主鎖の原子数が 2 ないし 5 である連結基」の定義における「該連結基は置換基を有していてもよい」の置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、好適には、 $C_1 \sim C_6$  のアルキル基であり、さらに好適には、メチル基である。該置換基は、環 Z 又は E が有する置換基と一緒にあって、それらが結合している原子と共に、置換基を有していてもよい環式基を形成してもよい。このような例としては、一般式 (I) で表される化合物が、下記式：



である化合物が挙げられる。

上記Aの定義における、「置換基を有していてもよいアシル基（ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く）」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアシル基上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基（ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く）」の「アシル基」としては、上記定義における「アシル基」と同様の基が挙げられる。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」としては、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基は除く。

上記Aの定義における、「置換基を有していてもよいアシル基（ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く）」としては、好適には、下記「置換基群ω」から選択される基であり、更に好適には、置換基を有していてもよいヘテロ環ーカルボニル基、置換基を有していてもよいフォースフォーノ基、及び置換基を有していてもよいカルバモイル基である。

〔置換基群ω〕置換基を有していてもよい炭化水素ーカルボニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環ーカルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素ーオキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素ースルフォーニル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいスルフォー基、置換基を有していてもよいフォースフォーノ基、及び置換基を有してい

てもよいカルバモイル基

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいヘテロ環ーカルボニル基」である場合、該「ヘテロ環基」としては、上記定義における「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいヘテロ環ーカルボニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta-1a$ 」に示す基が挙げられる。

〔置換基群  $\delta-1a$ 〕ニコチノイル基〔(ピリジンー3ーイル)カルボニル基〕、イソニコチノイル基〔(ピリジンー4ーイル)カルボニル基〕、(ピロリジンー1ーイル)カルボニル基、(モルフォーリンー4ーイル)カルボニル基〔モルフォーリノカルボニル基〕、(4ーメチルピペラジンー1ーイル)カルボニル基、〔4ー(エトキシカルボニル)ピペリジンー1ーイル〕カルボニル基、(4ーカルボキシピペリジンー1ーイル)カルボニル基

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいヘテロ環ーカルボニル基」である場合、更に好適には、「5ないし6員の非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基であって、該ヘテロ環を構成する原子（環原子）として窒素原子を少なくとも1個含み、カルボニル基とは窒素原子を介して結合している基」であり、特に更に好適には、(ピロリジンー1ーイル)カルボニル基、(モルフォーリンー4ーイル)カルボニル基、(4ーメチルピペラジンー1ーイル)カルボニル基、〔4ー(エトキシカルボニル)ピペリジンー1ーイル〕カルボニル基、(4ーカルボキシピペリジンー1ーイル)カルボニル基であり、最も好適には、(モルフォーリンー4ーイル)カルボニル基である。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいフォースフォーノ基」である場合、好適には、フォースフォーノ基、及びジベンジルフォースフォーノ基であり、更に好適には、フォースフォーノ基である。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有し

ていてもよいカルバモイル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta - 2a$ 」に示す基が挙げられる。

〔置換基群  $\delta - 2a$ 〕 N-イソプロピルカルバモイル基、N-ベンジルカルバモイル基、N-(エトキシカルボニルメチル)カルバモイル基、N-(カルボキシメチル)カルバモイル基、N-(1-メトキシカルボニルエチル)カルバモイル基、N-(1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル基、N-[1-メトキシカルボニル-2-(tert-ブトキシカルボニル)エチル]カルバモイル基、N-([N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-([N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-([N-[1, 2-ジ(tert-ブトキシカルボニル)エチル]カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-([N-(1, 2-ジカルボキシエチル)カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-([N-[1, 5-ジ(tert-ブトキシカルボニル)ペンチル]カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-[(4-メチルスルファニル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N, N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル基、N, N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル基

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいカルバモイル基」である場合、更に好適には、「N, N-ジ置換カルバモイル基」であり、特に更に好適には、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N, N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル基、及びN, N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル基である。

上記Aの定義における、「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基」である場合、該「炭化水素基」としては、上記定義における「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

上記Aの定義における、「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta-3a$ 」に示す基が挙げられる。

〔置換基群  $\delta-3a$ 〕 ビバロイル基 [(2, 2-ジメチル) プロピオニル基]、バレリル基、デカノイル基、ベンゾイル基、2-アセトキシベンゾイル基、フェニルアセチル基、(3, 4-メチレンジオキシフェニル) アセチル基、メトキシアセチル基、アセトキシアセチル基、フェノキシアセチル基、(4-クロロフェノキシ) アセチル基、(2, 3-ジクロロフェノキシ) アセチル基、2-フェノキシプロピオニル基、2-(4-クロロフェノキシ) イソブチリル基、(tert-ブトキシカルボニル) アセチル基、3-(ベンジルオキシカルボニル) プロピオニル基、3-(ピペリジノカルボニル) プロピオニル基、(アセチルアミノ) アセチル基、[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] アセチル基、[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] アセチル基、アミノアセチル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] イソバレリル基、2-アミノイソバレリル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-メチルバレリル基、2-アミノ-4-メチルバレリル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-フェニルプロピオニル基、2-アミノ-3-フェニルプロピオニル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-(tert-ブトキシカルボニル) プロピオニル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-(tert-ブトキシカルボニル) ブチリル基、2-アミノ-4-カルボキシブチリル基、2, 6-ビス [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキサノイル基、2, 6-ジアミノヘキサノイル基、2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-フェニルプロピオニル} アミノ-4-メチルバレリル基、2-(2-アミノ-3-フェニルプロピオニル) アミノ-4-メチルバレリル基、2-{2, 3-ビス [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピオニル} アミノ-4-メチルバレリル基、2-(2-アミノ-3-カルボキシプロピオニル) アミノ-4-メチルバレリル基、2-{2, 6-ビス [(tert-ブトキシカルボニル)

アミノ]ヘキサノイル} アミノ-4-メチルバレリル基、2-(2,6-ジアミノヘキサノイル)アミノ-4-メチルバレリル基、2-(2-アミノ-4-メチルバレリル)アミノ-3-フェニルプロピオニル基、2-(2-アミノ-3-カルボキシプロピオニル)アミノ-3-フェニルプロピオニル基

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-オキシカルボニル基」である場合、該「炭化水素基」としては、上記定義における「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-オキシカルボニル基」である場合、好適な基の具体例としては、メトキシカルボニル基が挙げられる。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-スルフォーニル基」である場合、該「炭化水素基」としては、上記定義における「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-スルフォーニル基」である場合、好適な基の具体例としては、メタンスルフォーニル基〔メシル基〕、プロパンスルフォーニル基、イソプロピルスルフォーニル基、及びp-トールエンスルフォーニル基〔トシル基〕が挙げられる。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいスルファモイル基」である場合、好適な基の具体例としては、N,N-ジメチルスルファモイル基が挙げられる。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいスルフォー基」である場合、好適な基の具体例としては、スルフォー基が挙げられる。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「5ないし6員の非芳香族ヘテロ環-カルボニル基であって、該ヘテロ環を構成する原子（環原子）として窒素原子を少なくとも1個含み、カルボニル基とは窒素原子を介して

結合している基」である場合、及び「N, N-ジ置換カルバモイル基」である場合を合わせて、「N, N-ジ置換カルバモイル基（該カルバモイル基の2つの置換基は一緒になって、結合している窒素原子とともに、置換基を有していてもよい含窒素ヘテロ環式基を形成してもよい）」と定義することができる。このとき、好適な基の具体例としては、（ピロリジン-1-イル）カルボニル基、（モルフォーリン-4-イル）カルボニル基、（4-メチルピペラジン-1-イル）カルボニル基、（4-エトキシピペリジン-1-イル）カルボニル基、（4-カルボキシピペリジン-1-イル）カルボニル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N, N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル基、及びN, N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル基を挙げることができ、最も好適には、（モルフォーリン-4-イル）カルボニル基を挙げることができる。

上記Aの定義における、「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアルキル基上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

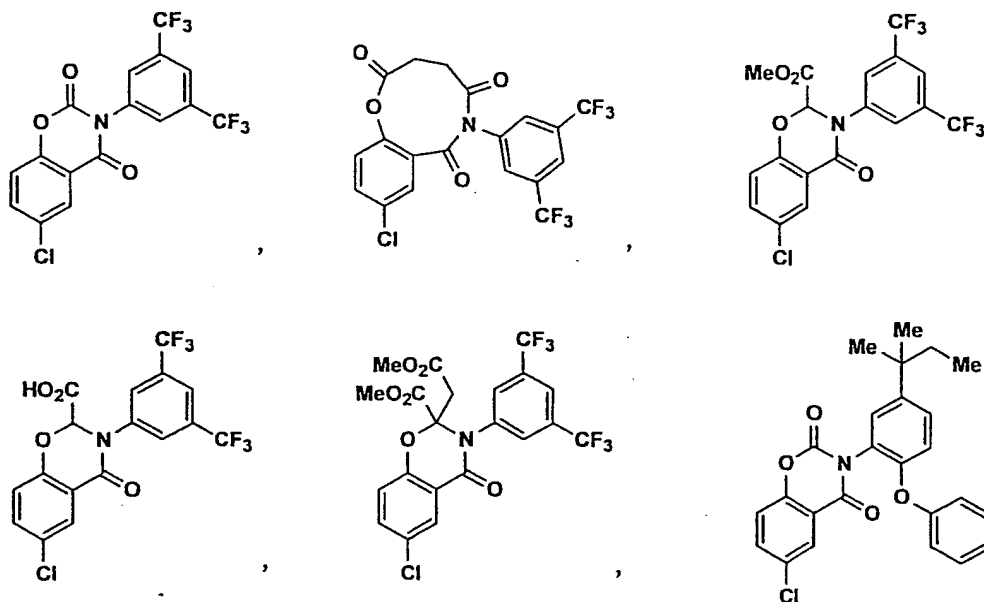
上記Aの定義における、「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基」の「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、ネオペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル等のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

上記Aの定義における「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」の好適な具体例としては、下記「置換基群 $\delta - 4a$ 」に示す基が挙げられる。

〔置換基群 $\delta - 4a$ 〕エチル基、イソプロピル基、メトキシメチル基、アセトキシメチル基、(ピバロイルオキシ)メチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、[(ピペリジノカルボニル)オキシ]メチル基{[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]オキシ}メチル基}、[(モルフォーリノカルボニル)オキシ]メチル基{[(モルフォーリン-4-イル)カルボニル]オキシ}メチル基}、{[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}オキシ}メチル基、{[(4-カルボキシピペリジン-1-イル)カルボニル]オキシ}メチル基、{[N, N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル]オキシ}メチル基、{[N, N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル]オキシ}メチル基、2-ヒドロキシエチル基、エトキシカルボニル)メチル基、カルボキシメチル基、(ベンジルオキシカルボニル)メチル基、3, 4, 5, 6-テトラアセトキシ-テトラヒドロピラン-2-イル基、N-フタリルメチル基

上記Aの定義における「置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、更に好適には、置換基を有していてもよいアシル-オキシ-メチレン基であり、特に更に好適には、アセトキシメチル基、(ピバロイルオキシ)メチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、[(ピペリジノカルボニル)オキシ]メチル基、[(モルフォーリノカルボニル)オキシ]メチル基、{[4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}オキシ}メチル基、{[(4-カルボキシピペリジン-1-イル)カルボニル]オキシ}メチル基、{[N, N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル]オキシ}メチル基、及び{[N, N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル]オキシ}メチル基である。

Aは、連結基Xと結合して置換基を有していてもよい環構造を形成してもよい。このような場合、一般式(I)で表される化合物の好適な具体例としては、下記式：



である化合物が挙げられる。

環 Z の定義における「式-O-A（式中、A は上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X 及び E は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等の  $C_6 \sim C_{10}$  のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

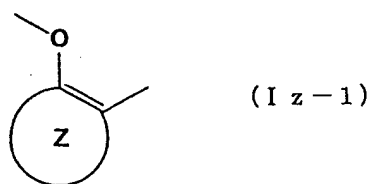
上記環 Z の定義における「式-O-A（式中、A は上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X 及び E は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が 2 個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記環 Z の定義における「式-O-A（式中、A は上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X 及び E は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A（式中、A は上記定義と

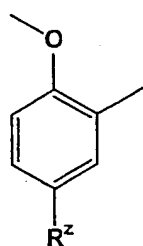
同義である) 及び式-X-E (式中、X及びEは上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、好適には、「式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X及びEは上記定義と同義である) で表される基の他に更に1ないし2個の置換基を有するベンゼン環」であり、更に好適には、「式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X及びEは上記定義と同義である) で表される基の他に更に1個の置換基を有するベンゼン環」である。このとき、該置換基としては、好適には、下記「置換基群 $\gamma-1z$ 」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基〔(1, 1-ジメチル) エチル基〕であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

〔置換基群 $\gamma-1z$ 〕ハロゲン原子、tert-ブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、3-チエニル基〔チオフェン-3-イル基〕

上記環Zの定義における「式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X及びEは上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A (式中、Aは上記定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X及びEは上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基が1個であり、一般式(I)における環Zを含む下記部分構造式(Iz-1):



が下記式(Iz-2):



(I z-2)

で表される場合の $R^z$ の位置に存在することが最も好ましい。このとき、該置換基を $R^z$ と定義することができる。 $R^z$ としては、好適には、下記「置換基群 $\gamma-2z$ 」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

〔置換基群 $\gamma-2z$ 〕ハロゲン原子、tert-ブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、3-チエニル基

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいナフタレン環」である場合、好適には、ナフタレン環である。

環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、1, 2, 3-トリアジン環、1, 2, 4-トリアジン環、1H-アゼピン環、1, 4-オキセピン環、1, 4-チアゼピン環、ベンゾフラン環、

イソベンゾフラン環、ベンゾ〔b〕チオフェン環、ベンゾ〔c〕チオフェン環、インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-インダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1, 2-ベンゾイソオキサゾール環、2, 1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1, 2-ベンゾイソチアゾール環、2, 1-ベンゾイソチアゾール環、1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール環、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、2H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、1H-1, 5-ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 $\alpha$ -カルボリン環、 $\beta$ -カルボリン環、 $\gamma$ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環、チアントレン環、インドリジン環、フェノキサチイン環等の5ないし14員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられる。

Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、上記「炭化水素基」の定義における「アリール基」と同様の基が挙げられ、好適には、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等のC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアリール基であり、最も好適には、フェニル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「置換基を有していてもよいフェニル基」である場合、好適には、「モノ置換フェニル基」、及び「ジ置換フェニル基」であり、更に好適には、「ジ置換フェニル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta-1e$ 」に

示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta-1e$ ] 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル基、5- (1, 1-ジメチル) プロピル-2-フェノキシフェニル基、2- (4-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2, 5-ジ置換フェニル基」及び「3, 5-ジ置換フェニル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta-2e$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta-2e$ ] 2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2, 5-ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2, 5-ジ置換フェニル基 (但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群  $\delta-3e$ 」から選択される基であり、最も好適には、2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基である。

[置換基群  $\delta-3e$ ] 2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロ

メチル) フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta - 4 e$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta - 4 e$ ] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基

上記「置換基を有していてもよいアリール基」が「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「3, 5-ジ置換フェニル基(但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群  $\delta - 5 e$ 」から選択される基であり、最も好適には、3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル基である。

[置換基群  $\delta - 5 e$ ] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「モノ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、ビフェニル-4-イル基が挙げられる。

Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」及び「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。好適には、5員のヘテロアリール基であり、最も好適には、チアゾリル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」が「置換

基を有していてもよいチアゾリル基」である場合、更に好適には、「置換基を有していてもよいチアゾール-2-イル基」であり、特に更に好適には、「ジ置換チアゾール-2-イル基」であり、最も好適には、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基である。

以下、上記一般式 (I-1) で表される化合物について具体的に説明する。

上記 A<sup>1</sup> の定義における、「置換基を有していてもよいアシル基 (ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く)」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアシル基上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記 A<sup>1</sup> の定義における「置換基を有していてもよいアシル基 (ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く)」の「アシル基」としては、上記定義における「アシル基」と同様の基が挙げられる。

上記 A<sup>1</sup> の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」としては、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基は除く。

上記 A<sup>1</sup> の定義における、「置換基を有していてもよいアシル基 (ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く)」としては、好適には、下記「置換基群 ω<sup>1</sup>」から選択される基であり、更に好適には、置換基を有していてもよいヘテロ環-カルボニル基、置換基を有していてもよいフォースフォーノ基、及び置換基を有していてもよいカルバモイル基である。

「置換基群 ω<sup>1</sup>」置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環-カルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素-オキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素-スルフォーニル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいスルフォー基、置換基を有していてもよいフォースフォーノ基、及び置換基を有していてもよいカルバモイル基

上記 A<sup>1</sup> の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有

していてもよい「ヘテロ環ーカルボニル基」である場合、該「ヘテロ環基」としては、上記定義における「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいヘテロ環ーカルボニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta^1-1a$ 」に示す基が挙げられる。

〔置換基群  $\delta^1-1a$ 〕ニコチノイル基〔(ピリジンー3-イル)カルボニル基〕、イソニコチノイル基〔(ピリジンー4-イル)カルボニル基〕、(ピロリジンー1-イル)カルボニル基、(モルフォーリンー4-イル)カルボニル基〔モルフォーリノカルボニル基〕、(4-メチルピペラジンー1-イル)カルボニル基、〔4-(エトキシカルボニル)ピペリジンー1-イル〕カルボニル基、(4-カルボキシピペリジンー1-イル)カルボニル基

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいヘテロ環ーカルボニル基」である場合、更に好適には、「5ないし6員の非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基であって、該ヘテロ環を構成する原子(環原子)として窒素原子を少なくとも1個含み、カルボニル基とは窒素原子を介して結合している基」であり、特に更に好適には、(ピロリジンー1-イル)カルボニル基、(モルフォーリンー4-イル)カルボニル基、(4-メチルピペラジンー1-イル)カルボニル基、〔4-(エトキシカルボニル)ピペリジンー1-イル〕カルボニル基、(4-カルボキシピペリジンー1-イル)カルボニル基であり、最も好適には、(モルフォーリンー4-イル)カルボニル基である。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいフォースフォーノ基」である場合、好適には、フォースフォーノ基、及びジベンジルフォースフォーノ基であり、更に好適には、フォースフォーノ基である。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいカルバモイル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta^1-2a$ 」に示す基が挙げられる。

〔置換基群  $\delta^1-2a$ 〕 N-イソプロピルカルバモイル基、N-ベンジルカルバモイル基、N-(エトキシカルボニルメチル)カルバモイル基、N-(カルボキシメチル)カルバモイル基、N-(1-メトキシカルボニルエチル)カルバモイル基、N-(1-メトキシカルボニル-2-フェニルエチル)カルバモイル基、N-[1-メトキシカルボニル-2-(tert-ブトキシカルボニル)エチル]カルバモイル基、N-([N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-([N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-([N-[1,2-ジ(tert-ブトキシカルボニル)エチル]カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-([N-(1,2-ジカルボキシエチル)カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-([N-[1,5-ジ(tert-ブトキシカルボニル)ペンチル]カルバモイル]メチル)カルバモイル基、N-[(4-メチルスルファニル)フェニル]カルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N,N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル基、N,N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル基

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいカルバモイル基」である場合、更に好適には、「N,N-ジ置換カルバモイル基」であり、特に更に好適には、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N,N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル基、及びN,N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル基である。

上記A<sup>1</sup>の定義における、「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基」である場合、該「炭化水素基」としては、上記定義における「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

上記A<sup>1</sup>の定義における、「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基」である場合、好適な基の具体例として

は、下記「置換基群  $\delta^1-3a$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta^1-3a$ ] ピバロイル基 [(2, 2-ジメチル) プロピオニル基]、バレル基、デカノイル基、ベンゾイル基、2-アセトキシベンゾイル基、フェニルアセチル基、(3, 4-メチレンジオキシフェニル) アセチル基、メトキシアセチル基、アセトキシアセチル基、フェノキシアセチル基、(4-クロロフェノキシ) アセチル基、(2, 3-ジクロロフェノキシ) アセチル基、2-フェノキシプロピオニル基、2-(4-クロロフェノキシ) イソブチリル基、(tert-ブトキシカルボニル) アセチル基、3-(ベンジルオキシカルボニル) プロピオニル基、3-(ピペリジノカルボニル) プロピオニル基、(アセチルアミノ) アセチル基、[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] アセチル基、[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] アセチル基、アミノアセチル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] イソバレル基、2-アミノイソバレル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-メチルバレル基、2-アミノ-4-メチルバレル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-フェニルプロピオニル基、2-アミノ-3-フェニルプロピオニル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-(tert-ブトキシカルボニル) プロピオニル基、2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-4-(tert-ブトキシカルボニル) ブチリル基、2-アミノ-4-カルボキシブチリル基、2, 6-ビス [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキサノイル基、2, 6-ジアミノヘキサノイル基、2-{2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3-フェニルプロピオニル} アミノ-4-メチルバレル基、2-(2-アミノ-3-フェニルプロピオニル) アミノ-4-メチルバレル基、2-{2, 3-ビス [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロピオニル} アミノ-4-メチルバレル基、2-(2-アミノ-3-カルボキシプロピオニル) アミノ-4-メチルバレル基、2-{2, 6-ビス [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ヘキサノイル} アミノ-4-メチルバレル基、2-(2, 6-ジアミノヘキサノイル) アミノ-4-メチルバレル基、2-(2-アミノ-4-メチ

ルバレリル) アミノ-3-フェニルプロピオニル基、2-(2-アミノ-3-カルボキシプロピオニル) アミノ-3-フェニルプロピオニル基

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ-カルボニル基」である場合、該「炭化水素基」としては、上記定義における「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ-カルボニル基」である場合、好適な基の具体例としては、メトキシカルボニル基が挙げられる。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-スルフォーニル基」である場合、該「炭化水素基」としては、上記定義における「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよい炭化水素-スルフォーニル基」である場合、好適な基の具体例としては、メタンスルフォーニル基〔メシル基〕、プロパンスルフォーニル基、イソプロピルスルフォーニル基、及びp-トールエンスルフォーニル基〔トシル基〕が挙げられる。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいスルファモイル基」である場合、好適な基の具体例としては、N, N-ジメチルスルファモイル基が挙げられる。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「置換基を有していてもよいスルフォー基」である場合、好適な基の具体例としては、スルフォー基が挙げられる。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」が「5ないし6員の非芳香族ヘテロ環-カルボニル基であって、該ヘテロ環を構成する原子（環原子）として窒素原子を少なくとも1個含み、カルボニル基とは窒素原子を介して結合している基」である場合、及び「N, N-ジ置換カルバモイル基」である場合を合わせて、「N, N-ジ置換カルバモイル基（該カルバモイル基の2つの置

換基は一緒になって、結合している窒素原子とともに、置換基を有していてもよい含窒素ヘテロ環式基を形成してもよい」と定義することができる。このとき、好適な基の具体例としては、(ピロリジン-1-イル)カルボニル基、(モルフォリン-4-イル)カルボニル基、(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル基、(4-エトキシピペリジン-1-イル)カルボニル基、(4-カルボキシピペリジン-1-イル)カルボニル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N,N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル基、及びN,N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル基を挙げることができ、最も好適には、(モルフォリン-4-イル)カルボニル基を挙げることができる。

上記A<sup>1</sup>の定義における、「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアルキル基上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

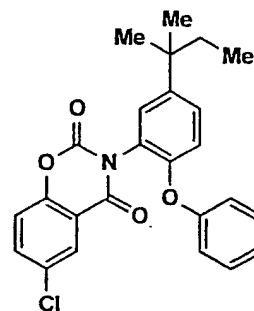
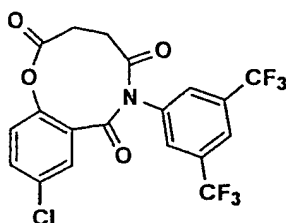
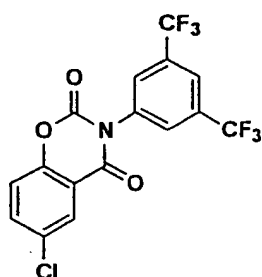
上記A<sup>1</sup>の定義における、「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基」の「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、ネオペンチル、1,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル等のC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基」の好適な具体例としては、下記「置換基群δ<sup>1</sup>-4a」に示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta^1-4a$ ] エチル基、イソプロピル基、メトキシメチル基、アセトキシメチル基、(ピバロイルオキシ)メチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、[(ピペリジノカルボニル)オキシ]メチル基{[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]オキシ}メチル基}、[(モルフォーリノカルボニル)オキシ]メチル基{[(モルフォーリン-4-イル)カルボニル]オキシ}メチル基}、{[(4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル)カルボニル]オキシ}メチル基}、{[(4-カルボキシピペリジン-1-イル)カルボニル]オキシ}メチル基}、{([N, N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル]オキシ)メチル基}、{[N, N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル]オキシ}メチル基}、2-ヒドロキシエチル基、エトキシカルボニル)メチル基、カルボキシメチル基、(ベンジルオキシカルボニル)メチル基、3, 4, 5, 6-テトラアセトキシ-テトラヒドロピラン-2-イル基、N-フタリルメチル基

上記A<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基」としては、更に好適には、置換基を有していてもよいアシル-オキシ-メチレン基であり、特に更に好適には、アセトキシメチル基、(ピバロイルオキシ)メチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、[(ピペリジノカルボニル)オキシ]メチル基、[(モルフォーリノカルボニル)オキシ]メチル基、{[(4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル)カルボニル]オキシ}メチル基}、{[(4-カルボキシピペリジン-1-イル)カルボニル]オキシ}メチル基}、{([N, N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル]オキシ)メチル基}、及び{[N, N-ビス(カルボキシメチル)カルバモイル]オキシ}メチル基である。

A<sup>1</sup>は、-CONH-基と結合して置換基を有していてもよい環構造を形成してもよい。このような場合、一般式(I-1)で表される化合物の好適な具体例としては、下記式：



である化合物が挙げられる。

環 $Z^1$ の定義における「式 $-O-A^1$ （式中、 $A^1$ は上記定義と同義である）及び式 $-CONH-E^1$ （式中、 $E^1$ は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等の $C_6 \sim C_{10}$ のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

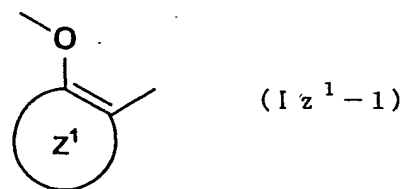
上記環 $Z^1$ の定義における「式 $-O-A^1$ （式中、 $A^1$ は上記定義と同義である）及び式 $-CONH-E^1$ （式中、 $E^1$ は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記環 $Z^1$ の定義における「式 $-O-A^1$ （式中、 $A^1$ は上記定義と同義である）及び式 $-CONH-E^1$ （式中、 $E^1$ は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式 $-O-A^1$ （式中、 $A^1$ は上記定義と同義である）及び式 $-CONH-E^1$ （式中、 $E^1$ は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、好適には、「式 $-O-A^1$ （式中、 $A^1$ は上記定義と同義である）及び式 $-CONH-E^1$ （式中、 $E^1$ は上記定義と同義である）で表される基の他に更に1ないし2個の置換基を有するベンゼン環」であり、更に好適には、「式 $-O-A^1$ （式

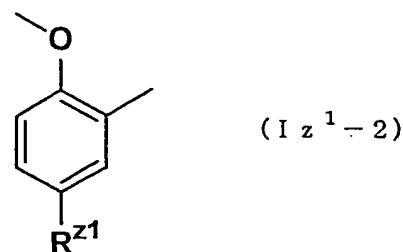
中、 $A^1$ は上記定義と同義である) 及び式 $-\text{CONH}-E^1$  (式中、 $E^1$ は上記定義と同義である) で表される基の他に更に1個の置換基を有するベンゼン環」である。このとき、該置換基としては、好適には、下記「置換基群 $\gamma^1-1z$ 」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基[(1,1-ジメチル)エチル基]であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

〔置換基群 $\gamma^1-1z$ 〕ハロゲン原子、tert-ブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、3-チエニル基〔チオフェン-3-イル基〕

上記環 $Z^1$ の定義における「式 $-\text{O}-A^1$  (式中、 $A^1$ は上記定義と同義である) 及び式 $-\text{CONH}-E^1$  (式中、 $E^1$ は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式 $-\text{O}-A^1$  (式中、 $A^1$ は上記定義と同義である) 及び式 $-\text{CONH}-E^1$  (式中、 $E^1$ は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基が1個であり、一般式(I-1)における環 $Z^1$ を含む下記部分構造式(I $z^1-1$ ):



が下記式(I $z^1-2$ ):



で表される場合の $R^{z1}$ の位置に存在することが最も好ましい。このとき、該置換基を $R^{z1}$ と定義することができる。 $R^{z1}$ としては、好適には、下記「置換基群 $\gamma$

<sup>1</sup>-2 z」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

[置換基群  $\gamma^1-2z$ ] ハロゲン原子、tert-ブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、3-チエニル基

上記環Z<sup>1</sup>の定義における「式-O-A<sup>1</sup>（式中、A<sup>1</sup>は上記定義と同義である）及び式-CONH-E<sup>1</sup>（式中、E<sup>1</sup>は上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A<sup>1</sup>（式中、A<sup>1</sup>は上記定義と同義である）及び式-CONH-E<sup>1</sup>（式中、E<sup>1</sup>は上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいナフタレン環」である場合、好適には、ナフタレン環である。

環Z<sup>1</sup>の定義における「式-O-A<sup>1</sup>（式中、A<sup>1</sup>は上記定義と同義である）及び式-CONH-E<sup>1</sup>（式中、E<sup>1</sup>は上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、1, 2, 3-トリアジン環、1, 2, 4-トリアジン環、1H-アゼピン環、1, 4-オキセピン環、1, 4-チアゼピン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾ[b]チオフェン環、ベンゾ[c]チオフェン環、インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-インダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1, 2-ベンゾイソオキサゾール環、2, 1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1, 2-ベンゾイソチアゾール環、2, 1-ベンゾイソチアゾール環、1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール環、1, 2, 3-ベンゾチア

ジアゾール環、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、2H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、1H-1, 5-ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 $\alpha$ -カルボリン環、 $\beta$ -カルボリン環、 $\gamma$ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環、チアントレン環、インドリジン環、フェノキサチイン環等の5ないし14員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられる。

E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、上記「炭化水素基」の定義における「アリール基」と同様の基が挙げられ、好適には、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等のC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアリール基であり、最も好適には、フェニル基である。

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「置換基を有していてもよいフェニル基」である場合、好適には、「モノ置換フェニル基」、及び「ジ置換フェニル基」であり、更に好適には、「ジ置換フェニル基」である。

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 $\delta^1-1e$ 」に示す基が挙げられる。

〔置換基群 $\delta^1-1e$ 〕 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-クロロ-4

ー (トリフルオロメチル) フェニル基、5- (1, 1-ジメチル) プロピル-2-フェノキシフェニル基、2- (4-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2, 5-ジ置換フェニル基」及び「3, 5-ジ置換フェニル基」である。

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta^{1-2e}$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta^{1-2e}$ ] 2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2, 5-ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2, 5-ジ置換フェニル基 (但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群  $\delta^{1-3e}$ 」から選択される基であり、最も好適には、2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基である。

[置換基群  $\delta^{1-3e}$ ] 2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta^{1-4e}$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta^{1-4e}$ ] 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル

基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

上記「置換基を有していてもよいアリール基」が「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「3, 5-ジ置換フェニル基（但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である）」であり、特に更に好適には、下記「置換基群  $\delta^1-5e$ 」から選択される基であり、最も好適には、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

[置換基群  $\delta^1-5e$ ] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「モノ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、ビフェニル-4-イル基が挙げられる。

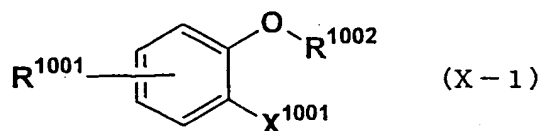
E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」及び「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。好適には、5員のヘテロアリール基であり、最も好適には、チアゾリル基である。

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記E<sup>1</sup>の定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」が「置換基を有していてもよいチアゾリル基」である場合、好適には、「置換基を有していてもよいチアゾール-2-イル基」であり、更に好適には、「ジ置換チアゾール-2-イル基」であり、特に更に好適には、「ジ置換チアゾール-2-イル基」であり、最も好適には、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基である。

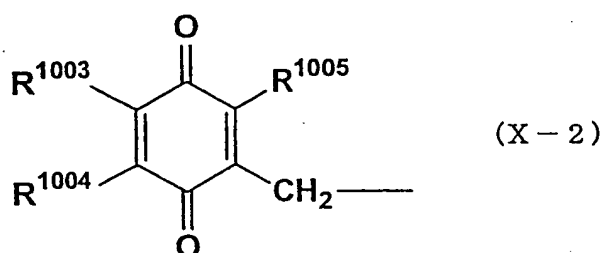
上記一般式(I)で表される化合物としては、好適には、「下記一般式(X-1)

で表される置換安息香酸誘導体、及び／又は下記化合物群  $\phi-1$  で表される化合物」以外の化合物である。

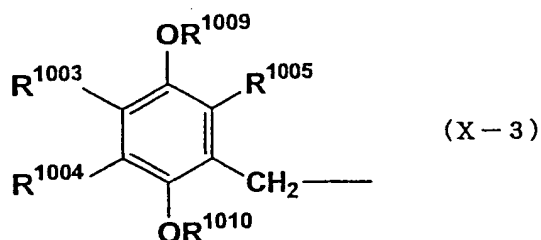


(式中、

$R^{1001}$  は、下記の一般式 (X-2) :



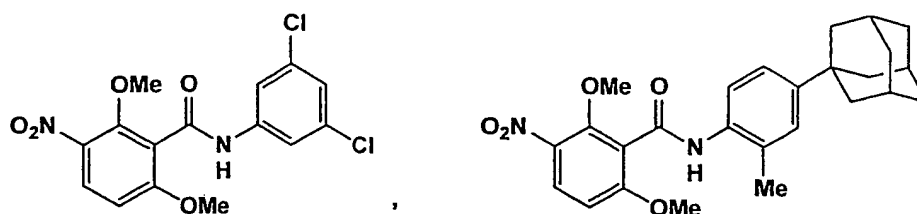
または、下記の一般式 (X-3) :



(式中、 $R^{1003}$ 、 $R^{1004}$  および  $R^{1005}$  は各々独立に水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基または炭素数 1～6 のアルコキシ基であり、 $R^{1009}$  および  $R^{1010}$  は各々独立に水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基または炭素数 2～11 のアシル基を示す) であり；

$R^{1002}$  は、水素原子、置換されていてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換されていてもよい炭素数 6～12 のアリール基、置換されていてもよい炭素数 4～11 のヘテロアリール基、置換されていてもよい炭素数 7～14 のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数 5～13 のヘテロアリールアルキル基を示すか、あるいは炭素数 2～11 のアシル基であり；

$X^{1001}$  は、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。)

[化合物群  $\phi-1$ ]

上記一般式(I-1)で定義される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物はいずれも新規化合物であり、本物質発明に基づく化合物の用途に関しては特に限定されない。

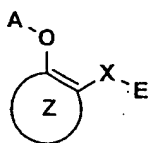
上記一般式(I)及び(I-1)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルフォーン酸塩、ベンゼンスルフォーン酸塩、パラトルエンスルフォーン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。上記一般式(I)及び(I-1)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式(I)及び(I-1)で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があります、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

また、一般式 (I) 及び (I-1) で表される化合物が例えば 2-ヒドロキシピリジン構造を有する場合、その互変異性体 (t a u t o m e r) である 2-ピリドン構造として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、一般式 (I) 及び (I-1) で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置は Z 配置又は E 配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

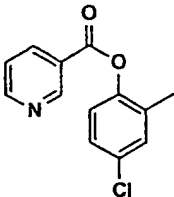

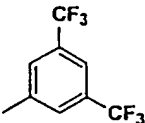
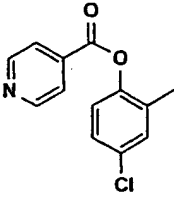

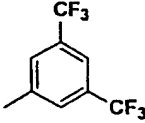
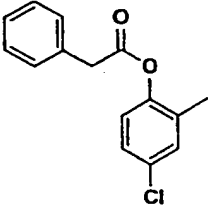

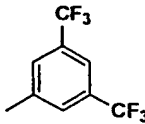
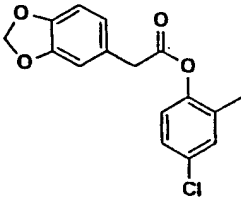

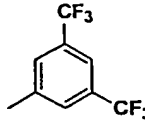
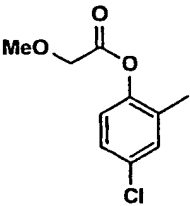

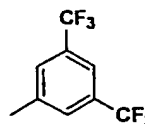
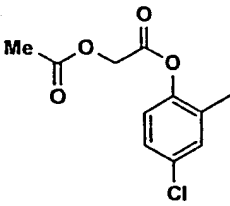

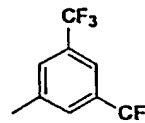
本発明の医薬の有効成分として一般式 (I) 及び (I-1) に包含される化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。

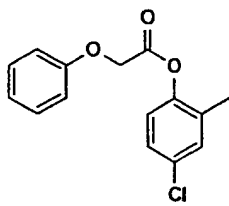

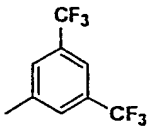
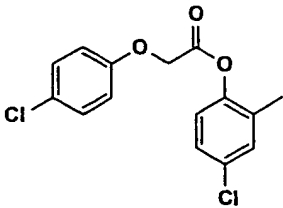

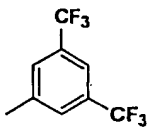
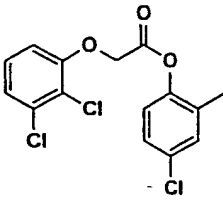

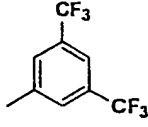
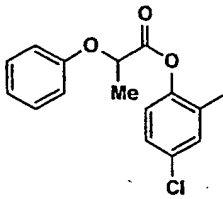

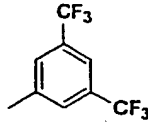
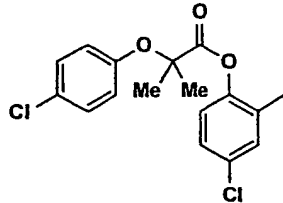

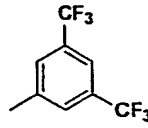
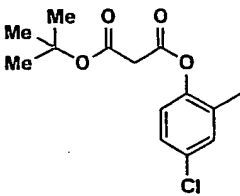

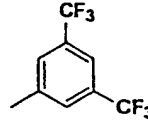
なお、下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。

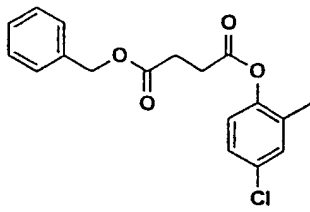
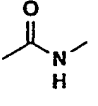
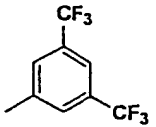
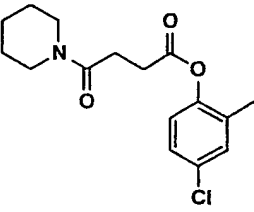
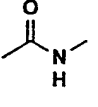
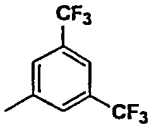
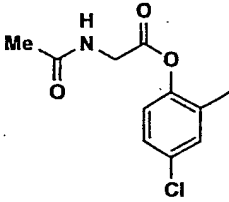
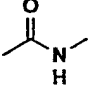
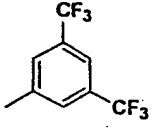
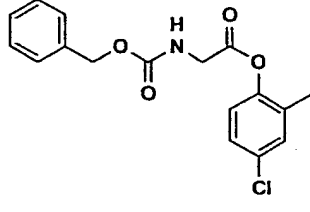
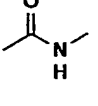
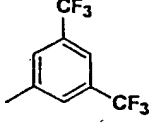
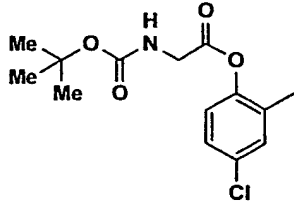
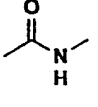
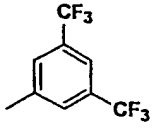
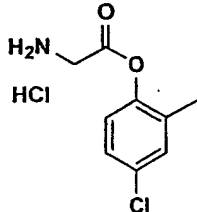
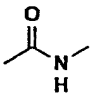
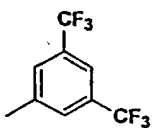
Me : メチル基、Et : エチル基。

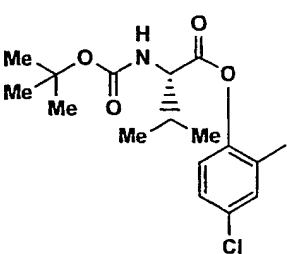

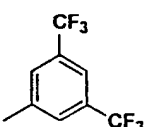
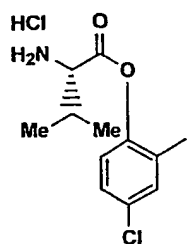

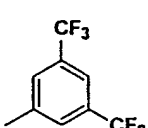
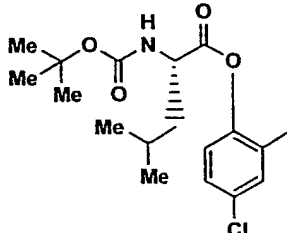

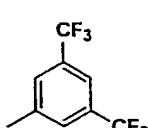
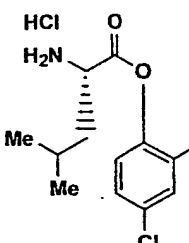

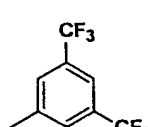
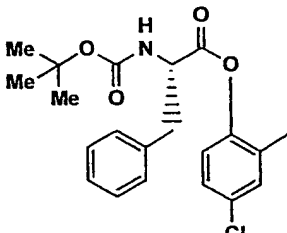

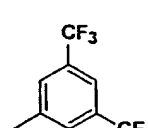


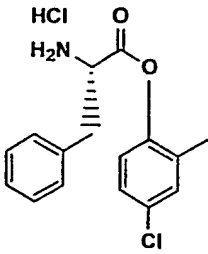

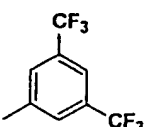
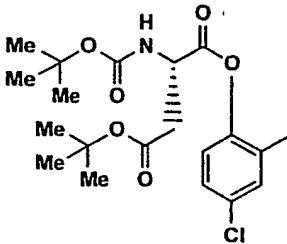

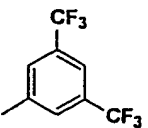
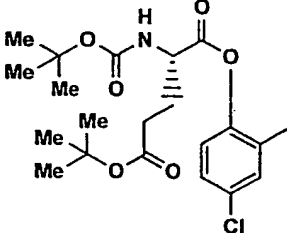

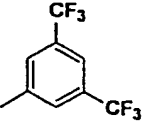
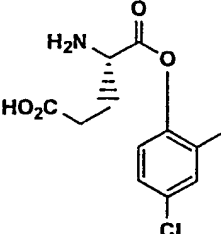

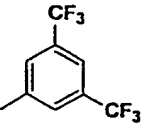
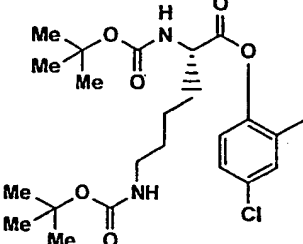

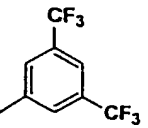
化合物番号		X	E
1			
2			
3			
4			
5			

6			
7			
8			
9			
10			
11			

1 2			
1 3			
1 4			
1 5			
1 6			
1 7			

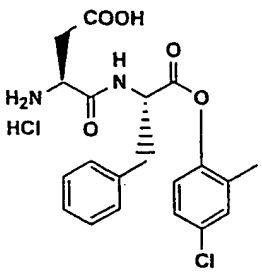

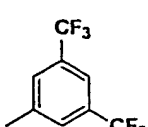
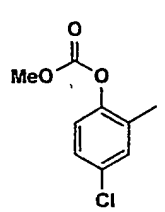

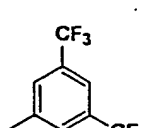
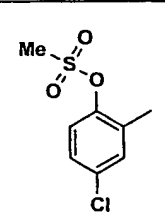

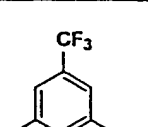
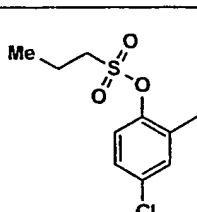

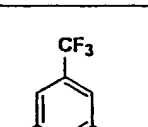
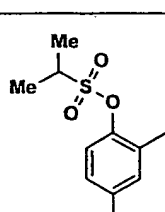

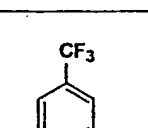
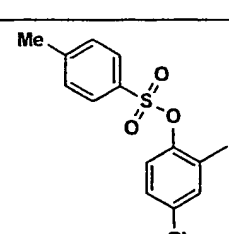

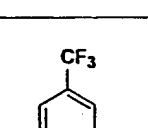
18			
19			
20			
21			
22			
23			

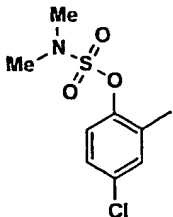
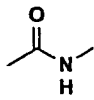
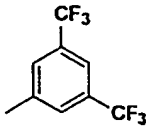
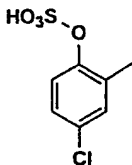

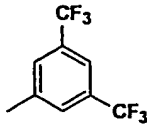
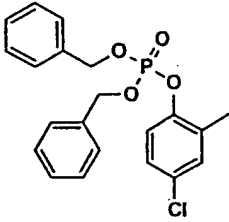

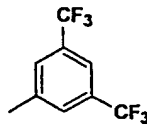
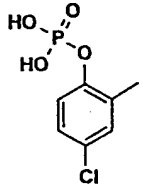

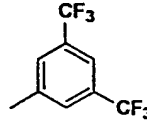
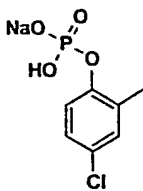

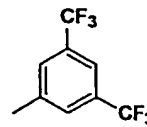
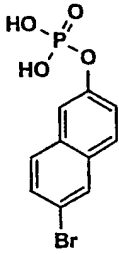

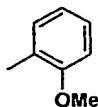
24			
25			
26			
27			
28			

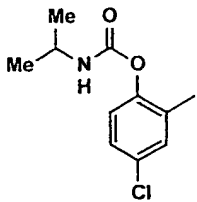

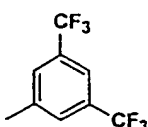
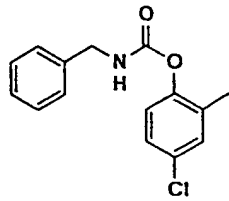

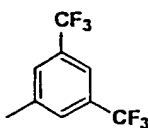
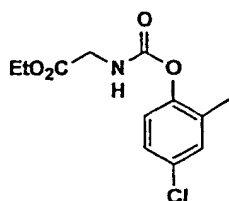

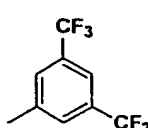
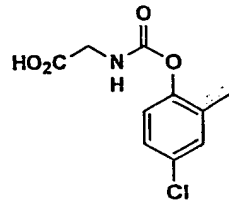

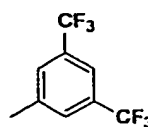
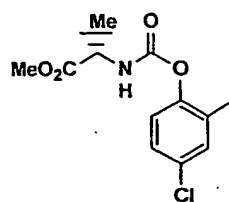

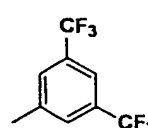
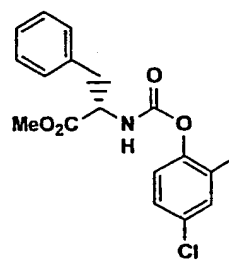

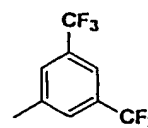
29			
30			
31			
32			
33			

3 4	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)C[C@@H](CCCCN)C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C=C(C)C=C1Cl</chem>	 <chem>CC(=O)N</chem>	 <chem>CC1=CC(=CC=C1C(=O)O)C(F)(F)F</chem>
3 5	 <chem>CC(C)C[C@@H](C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C=C(C)C=C1Cl)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	 <chem>CC(=O)N</chem>	 <chem>CC1=CC(=CC=C1C(=O)O)C(F)(F)F</chem>
3 6	 <chem>CC(C)C[C@@H](C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C=C(C)C=C1Cl)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N</chem>	 <chem>CC(=O)N</chem>	 <chem>CC1=CC(=CC=C1C(=O)O)C(F)(F)F</chem>
3 7	 <chem>CC(C)C[C@@H](C(=O)OC1=CC=C(C=C1)C=C(C)C=C1Cl)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	 <chem>CC(=O)N</chem>	 <chem>CC1=CC(=CC=C1C(=O)O)C(F)(F)F</chem>

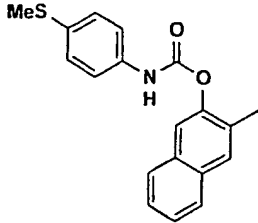


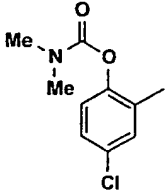

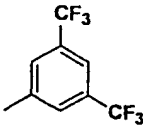
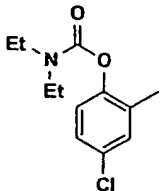

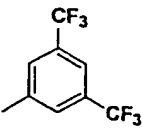
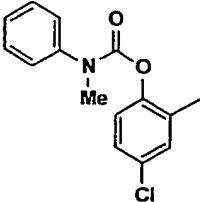

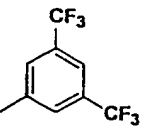
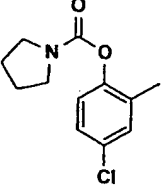

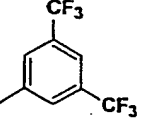
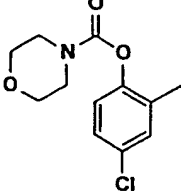

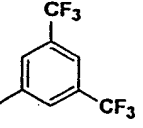
38			
39			
40			
41			

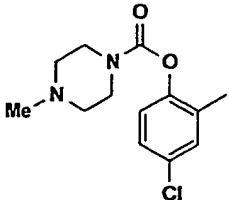

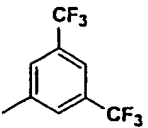
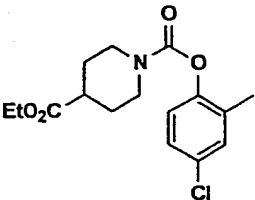

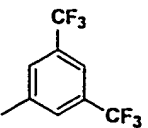
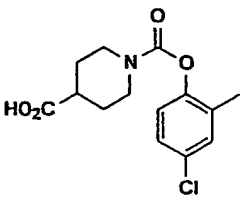

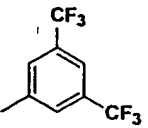
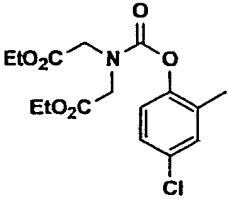

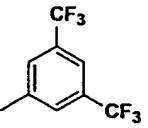
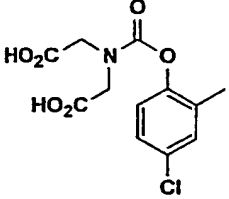

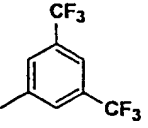
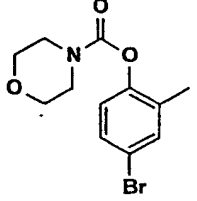

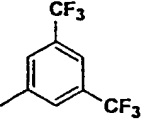
4 2			
4 3			
4 4			
4 5			
4 6			
4 7			

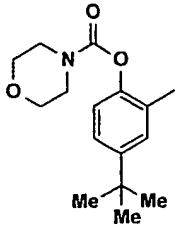
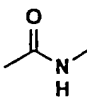
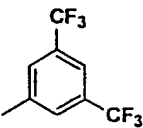
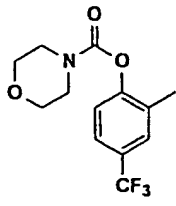
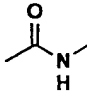
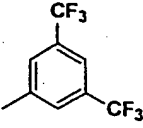
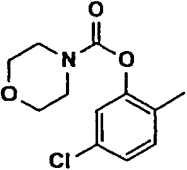
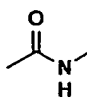
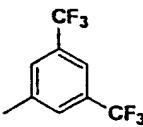
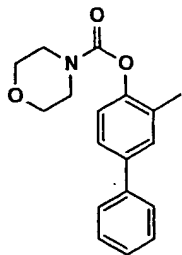
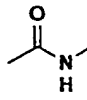
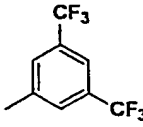
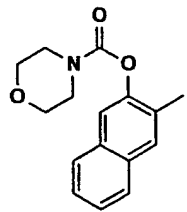
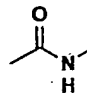
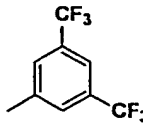
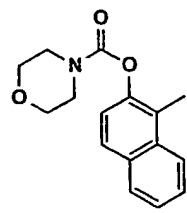
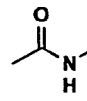
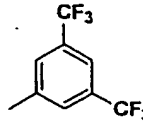
48			
49			
50			
51			
52			
53			

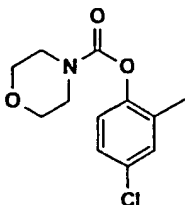

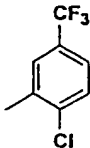
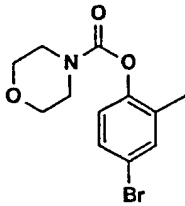

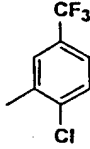
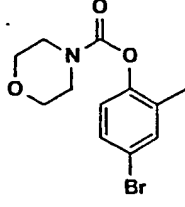

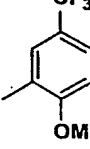
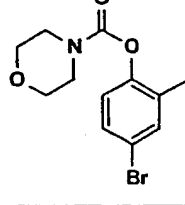

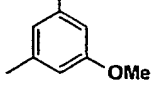
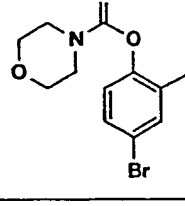

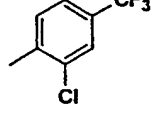
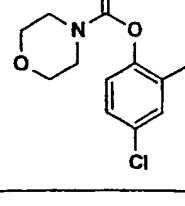

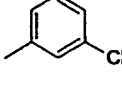
5 4			
5 5			
5 6			
5 7			
5 8			
5 9			

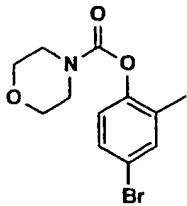

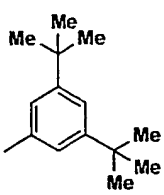
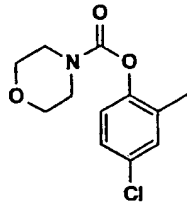

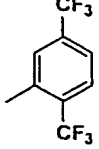
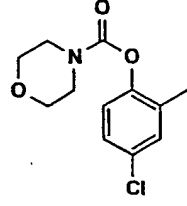

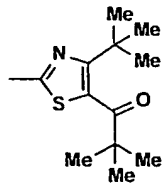
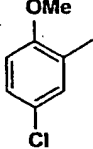

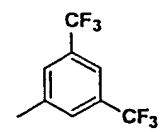
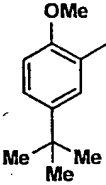

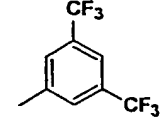
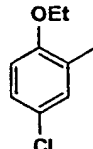

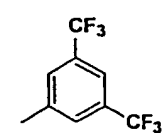
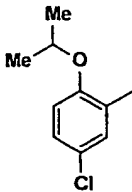

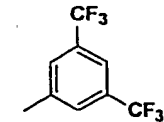
6 0			
6 1			
6 2			
6 3			
6 4			
6 5			

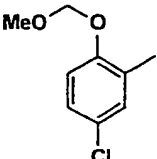

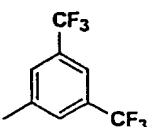
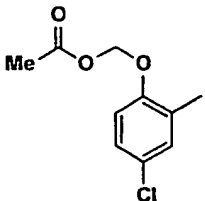

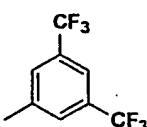
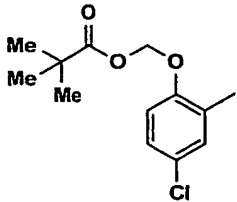

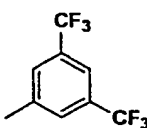
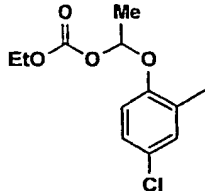

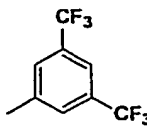
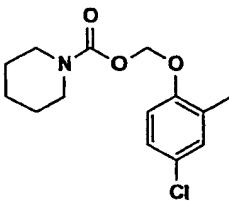

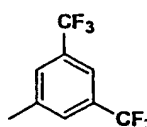
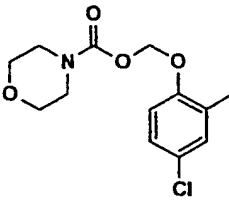

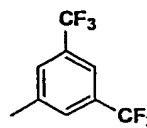
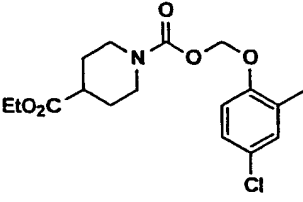

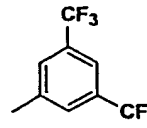
6 6			
6 7			
6 8			
6 9			
7 0			
7 1			

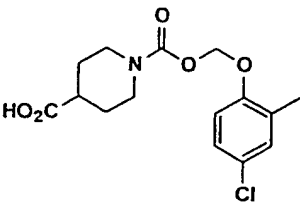

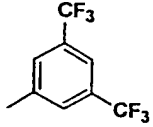
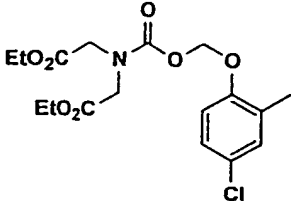

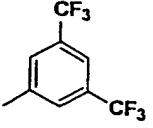
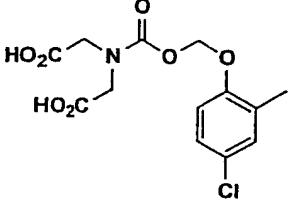

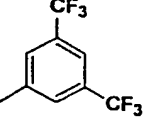
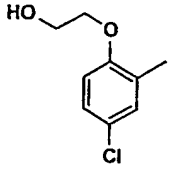

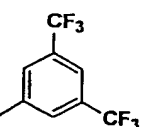
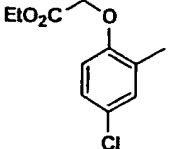

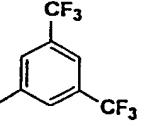
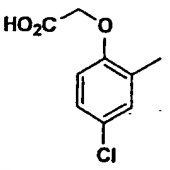

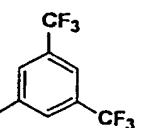
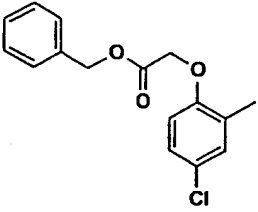

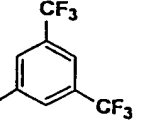
7 2			
7 3			
7 4			
7 5			
7 6			
7 7			

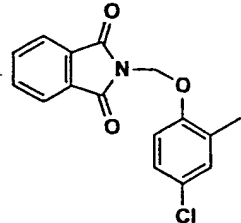
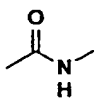
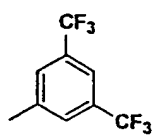
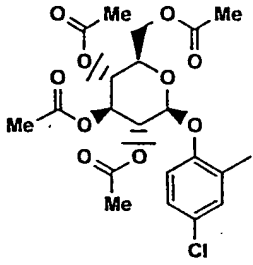
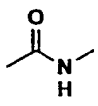
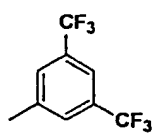
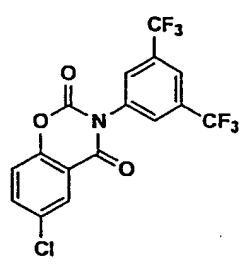
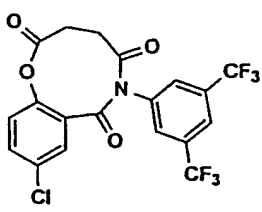
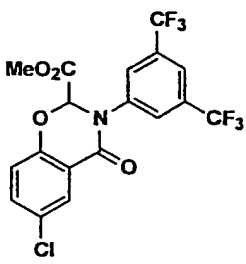
78			
79			
80			
81			
82			
83			

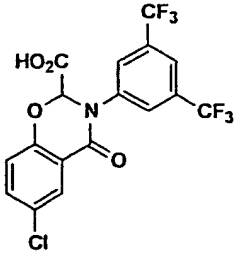
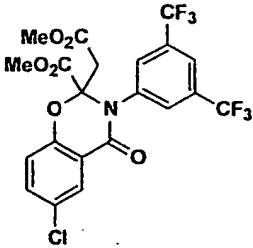
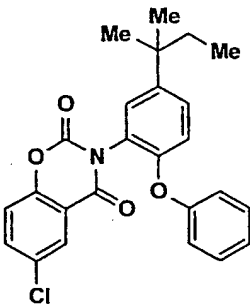
8 4			
8 5			
8 6			
8 7			
8 8			
8 9			

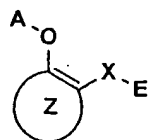
9 0			
9 1			
9 2			
9 3			
9 4			
9 5			
9 6			

97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			

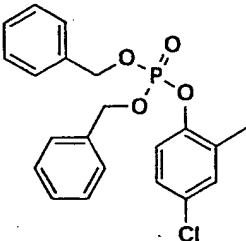

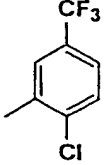
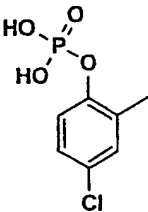

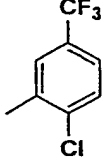
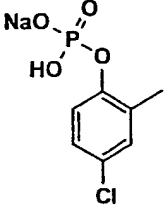

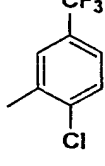
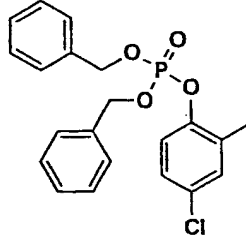

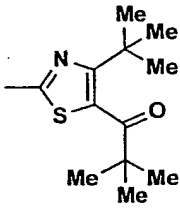
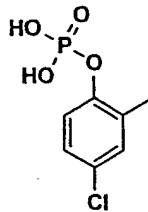

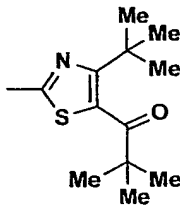
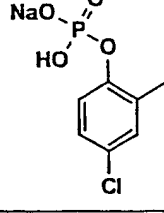

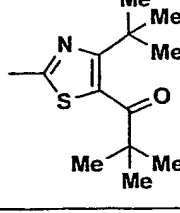
104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			

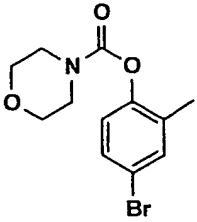

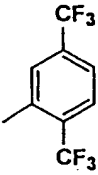
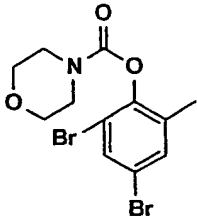

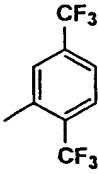
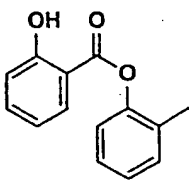

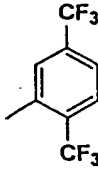
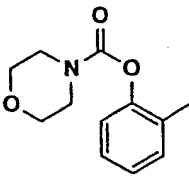

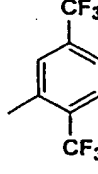
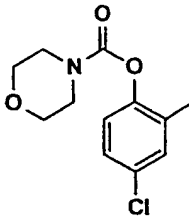

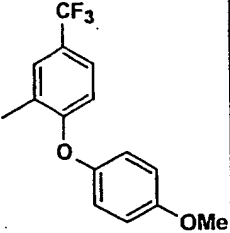
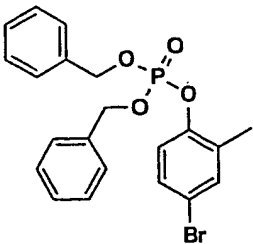

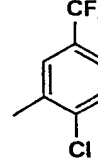
1 1 1			
1 1 2			
1 1 3			
1 1 4			
1 1 5			

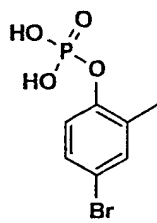
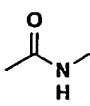
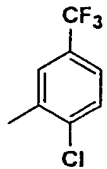
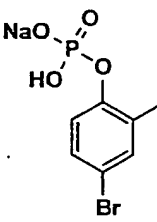
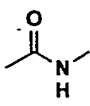
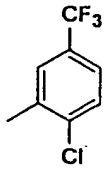
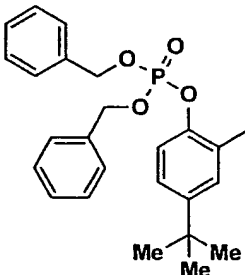
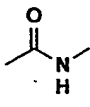
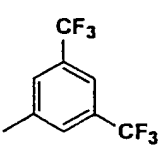
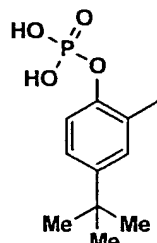
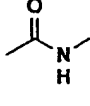
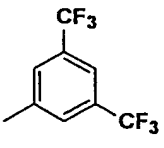
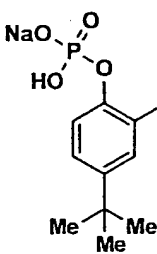
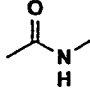
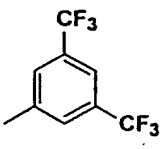
116	
117	
118	

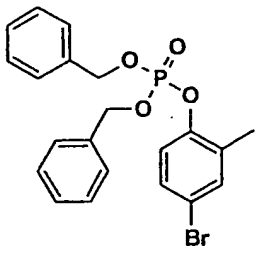
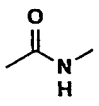
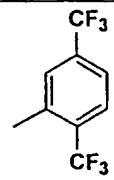
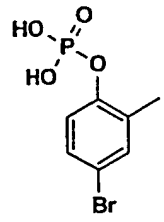
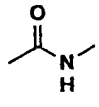
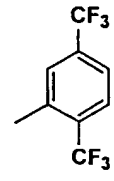
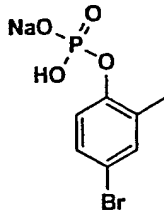
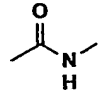
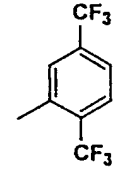
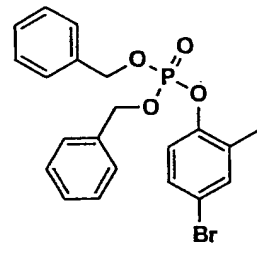
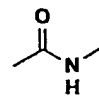
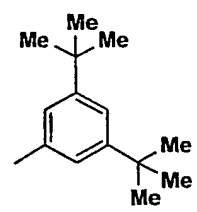
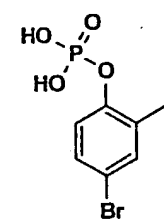
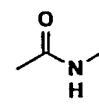
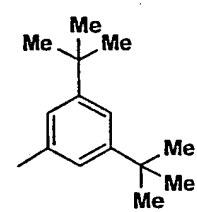
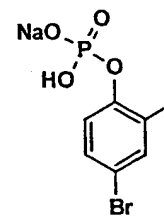
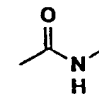
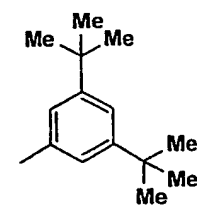


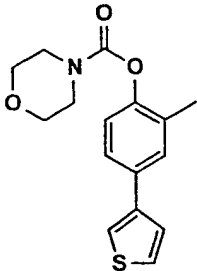

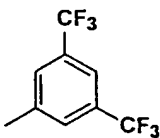
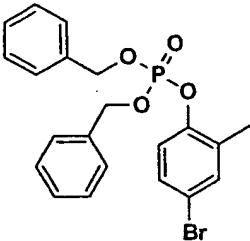

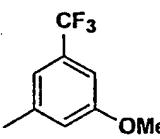
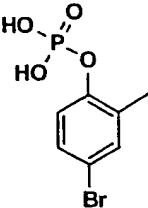

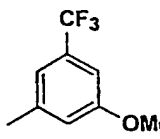
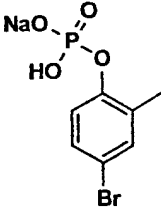

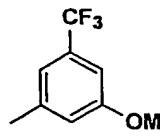
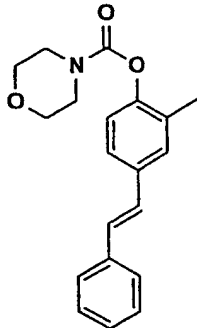

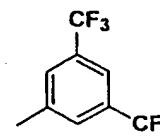
化合物番号		X	E
119			
120			
121			
122			

1 2 3			
1 2 4			
1 2 5			
1 2 6			
1 2 7			
1 2 8			

129			
130			
131			
132			
133			
134			

135	 <chem>Cc1cc(Br)cc(OP(=O)(O)O)c1</chem>	 <chem>CN(C)C=O</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(Cl)c1</chem>
136	 <chem>Cc1cc(Br)cc(OP(=O)(O)O[Na])c1</chem>	 <chem>CN(C)C=O</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(Cl)c1</chem>
137	 <chem>Cc1cc(C(C)C)cc(OP(=O)(OCc2ccccc2)OCc3ccccc3)c1</chem>	 <chem>CN(C)C=O</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
138	 <chem>Cc1cc(C(C)C)cc(OP(=O)(O)Oc2cc(C)cc(OP(=O)(O)O)c2)c1</chem>	 <chem>CN(C)C=O</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1</chem>
139	 <chem>Cc1cc(C(C)C)cc(OP(=O)(O)O[Na])Oc2cc(C)cc(OP(=O)(O)O)c2</chem>	 <chem>CN(C)C=O</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c1</chem>

1 4 0			
1 4 1			
1 4 2			
1 4 3			
1 4 4			
1 4 5			

146			
147			
148			
149			
150			

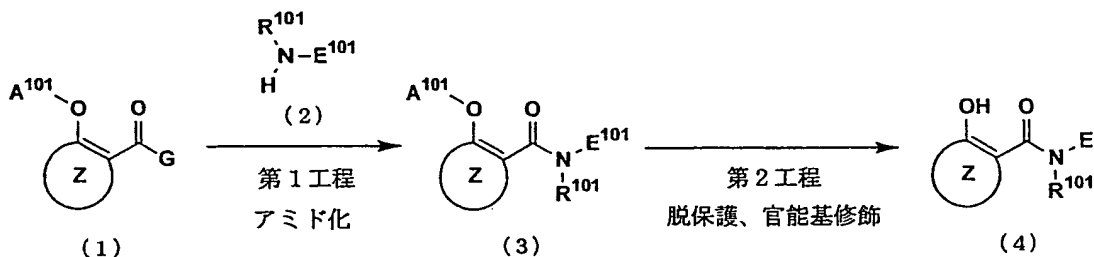
1 5 1			
-------	--	--	--

一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。まず、以下に示す<方法 1>ないし<方法 5>などの方法によって、一般式 (I) で表される化合物の前駆体となるヒドロシアリール誘導体 (一般式 (I) において A が水素原子である化合物に相当する) を製造し、次いで、以下に示す<方法 6>などの方法によって、該ヒドロシアリール誘導体のヒドロキシ基をアシル化又はアルキル化することにより、一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。

#### <方法 1>

一般式 (I) において、A が水素原子、X が  $-\text{CONH}-$  (窒素上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 1 に示す方法によって製造することができる。

#### 反応工程式 1



(式中、環 Z 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義であり、 $\text{A}^{101}$  は水素原子又はヒドロキシ基の保護基 (好ましくは、メチル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；アセチル基；メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基；トリメチルシリル基等の置換シリル基) を表し、 $\text{R}^{101}$  は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  のアルキル基等を表し、 $\text{E}^{101}$  は、一般式 (I) の定義における E 又は E の前駆体を表し、G はヒドロキシ基、ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子)、炭化水素-オキシ基 (好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリールオキシ基)、アシル-オキシ基、イミド-オキシ基等を表す)

#### (第 1 工程)

カルボン酸誘導体 (1) とアミン (2) とを脱水縮合させることにより、アミド

(3) 製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中  $0^{\circ}\text{C} \sim 180^{\circ}\text{C}$  の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中  $0^{\circ}\text{C} \sim 180^{\circ}\text{C}$  の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、 $\text{A}^{101}$  が水素原子の場合には三塩化リンが、 $\text{A}^{101}$  がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルフォースフォーリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロフォルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、N, N-ジメチルフォルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼンが好ましい。

また、例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」, (米国), 1998年, 第41巻, 第16号, p. 2939-2945 に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いで  $\text{E}^{101}$  を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

G がヒドロキシ基である場合の好適な反応条件として、例えば、「アーキブ・デア・ファルマツィー (Archiv der Pharmazie)」, (ドイツ), 1998年, 第33.1巻, 第1号, p. 3-6. に記載された反応条件を用いることができる。

カルボン酸誘導体 (1) 及びアミン (2) の種類は特に限定されず、文献公知の製造方法を適宜参照しつつ新規に合成するか、あるいは市販の試薬を入手して上記反応に用いることができる。

(第2工程)

アミド (3) が保護基を有する場合及び／又は官能基修飾に有利な置換基 (例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体；カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体；ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など) を有する場合、この工程で脱保護反応及び／又は官能基修飾反応を行うことによりアミド (4) を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、セオドラ・W・グリーン (Theodora W. Green), ピーター・G・M・ブッツ (Peter G. M. Wuts) 編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ (Protective Groups in Organic Syntheses)」, (米国), 第3版, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年4月；「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス (Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」, (米国), 全4巻, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年6月, 等に記載の方法を；官能基修飾反応としては、例えば、リチャード・F・ヘック (Richard F. Heck) 著「パラジウム・リエージェンツ・イン・オーガニック・シンセシス (Palladium Reagents in Organic Syntheses)」, (米国), アカデミック・プレス (Academic Press), 1985年；辻二郎 (J. Tsuji) 著「パラジウム・リエージェンツ・アンド・カタリスト：イノベーションズ・イン・オーガニック・シンセシス (Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」, (米国), ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年, 等に記載の方法を用いることができる。

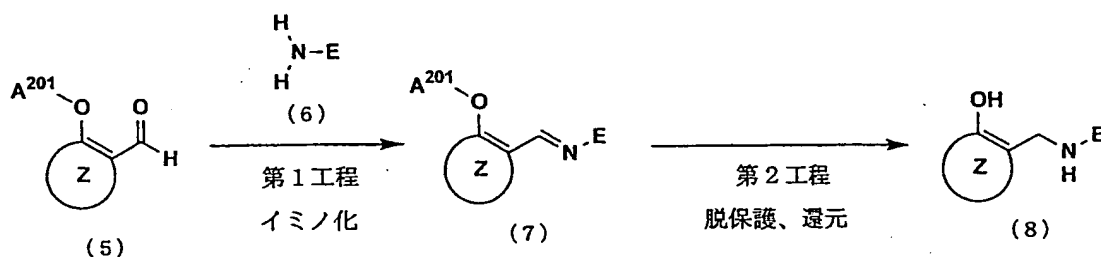
上記方法は、Xが他の連結基 (例えば、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CO}$

NH-、-CONHNHCO-、-CONHNHCH<sub>2</sub>-、-COO-、-CONHNH-；該連結基上の水素原子は置換されていてもよい）である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。

## <方法2>

一般式（I）において、Aが水素原子、Xが-CH<sub>2</sub>NH-で表される化合物は、例えば、反応工程式2に示す方法によって製造することができる。

## 反応工程式2



（式中、環Z及びEは、一般式（I）における定義と同意義であり、A<sup>201</sup>は水素原子又はヒドロキシ基の保護基（好ましくは、メチル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；アセチル基；メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基；トリメチルシリル基等の置換シリル基）を表す）

まず、アルデヒド（5）とアミン（6）とを脱水縮合させることにより、式（7）のイミン誘導体を製造することができる。この反応は、脱水剤の存在下又は非存在下において、溶媒中で0℃～100℃の反応温度で行われる。脱水剤としては無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブなどを挙げることもできる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。

上記方法は、Xが他の連結基（例えば、-CONHN=CH-、-CH=NNHCO-、-CHNNH-；該連結基上の水素原子は置換されていてもよい）である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。

イミン誘導体（7）のA<sup>201</sup>がヒドロキシ基の保護基である場合、脱保護反応を行うことにより、A<sup>201</sup>が水素原子である化合物を製造することができる。該反

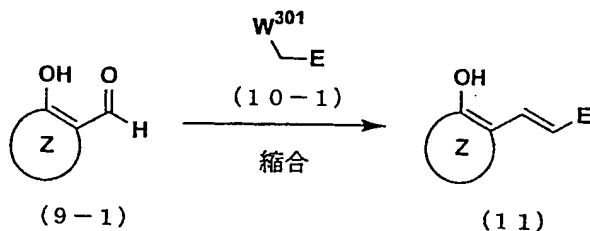
応は、種々の公知の方法を用いることができ、例えば、セオドラ・W・グリーン (Theodora W. Green), ピーター・G・M・ブッツ (Peter G. M. Wuts) 編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ (Protective Groups in Organic Syntheses)」, (米国), 第3版, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年4月; 「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス (Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」, (米国), 全4巻, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年6月, 等に記載の方法を用いることができる。

イミン誘導体 (7) を還元することにより目的化合物である (8) を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で0℃～100℃の反応温度で行われる。還元剤としては水素化フォー素ナトリウム、水素化フォー素リチウムなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は0℃～200℃の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

### <方法3>

一般式 (I) において、Xが $-\text{CH}=\text{CH}-$  (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式3-1、又は反応工程式3-2に示す方法によって製造することができる。

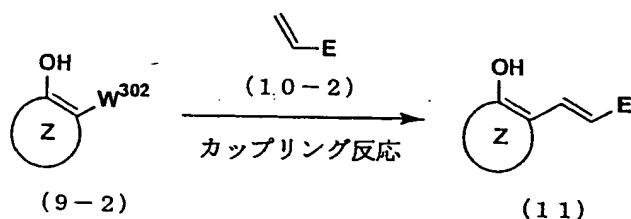
### 反応工程式3-1



(式中、環 Z 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義であり、W<sup>301</sup> は、O、O' - ジー炭化水素 - フォースフォーノ基又はトリアリールフォースフォーニウム基を表す)

アルデヒド (9-1) とリン化合物 (10-1) とを脱水縮合させることにより、目的化合物である (11) を製造することができる。この反応は、塩基存在下、溶媒中で 0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

#### 反応工程式 3-2



(式中、E は、一般式 (I) における定義と同意義であり、W<sup>302</sup> は、ハロゲン原子 (好ましくは沃素原子、臭素原子)、(トリフルオロメタンスルフォーニル) オキシ基などを表す)

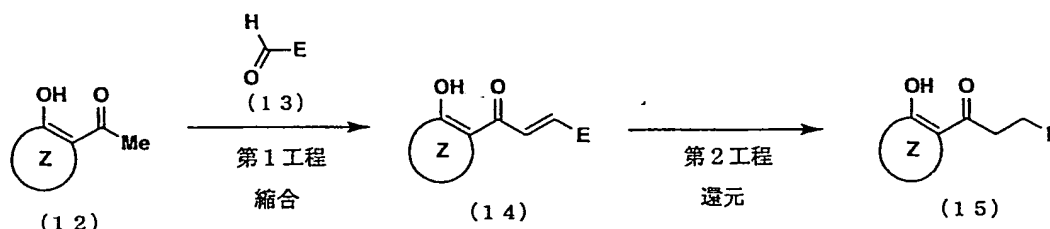
ハロゲン化物 (9-2) とスチレン誘導体 (10-2) とを遷移金属錯体触媒の存在下、カップリング反応させることにより、目的化合物である (11) を製造することができる。この反応は、遷移金属錯体触媒の存在下、配位子及び/又は塩基の存在又は非存在下、溶媒中で 0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。遷移金属錯体触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ジクロロビス (トリフェニル

フォースフィン) パラジウム等のパラジウム系触媒が挙げられる。配位子としては、例えば、トリフェニルフォースフィン等のフォースフィン系配位子が挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、N, N-ジメチルフォルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等が好ましい。

#### <方法4>

一般式(I)において、Xが $-\text{COCH}=\text{CH}-$ 及び $-\text{COCH}_2\text{CH}_2-$ (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい)で表される化合物は、例えば、反応工程式4に示す方法によって製造することができる。

#### 反応工程式4



(式中、環Z及びEは、一般式(I)における定義と同意義である)

まず、ケトン(12)とアルデヒド(13)とを脱水縮合させることにより、目的化合物であるエノン(14)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中で $0^{\circ}\text{C}$ ~溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

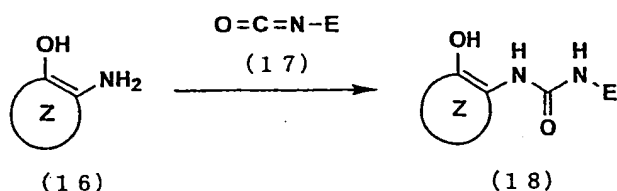
次いで、エノン(14)を還元することにより目的化合物である(15)を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で $0^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。還元剤としては水素化フォー素ナトリウム、水素化フォー素

リチウムなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は0℃～200℃の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

#### <方法5>

一般式(I)において、Xが-NHCONH- (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式5に示す方法によって製造することができる。

#### 反応工程式5

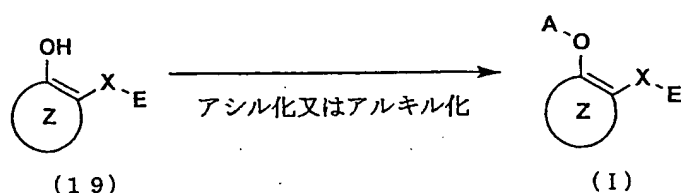


(式中、環Z及びEは、一般式(I)における定義と同意義である)

まず、アミン(16)とイソシアネート(17)とを反応させることにより、目的化合物であるウレア(18)を製造することができる。この反応は、塩基の存在又は非存在下、溶媒中で0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。上記各方法で得られたヒドロキシアリール誘導体(19)(一般式(I)においてAが水素原子を表す化合物)を、アシル化又はアルキル化することにより、最終目的物である、一般式(I)においてAが置換基を有していてもよいアシル基(ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く)、又は置換基を有

していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表すか、あるいは連結基Xと結合して置換基を有していてもよい環構造を形成する化合物を製造することができる（反応工程式6）。

反応工程式6



（式中、A、X、及びEは、一般式（I）における定義と同意義である）

ヒドロキシアリアル誘導体（19）のアシル化及びアルキル化反応は、種々の公知の方法を用いることができる。

アシル化反応としては、例えば、カルボン酸との脱水縮合反応、カルボン酸の酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、スルフォーン酸の酸ハロゲン化物、スルフォーン酸無水物、リン酸の酸ハロゲン化物、又はリン酸無水物などとの置換反応、イソシアネート、イソチオシアネート、三酸化硫黄などとの付加反応などが挙げられ、アルキル化反応としては、例えば、ハロゲン化アルキルとの置換反応などが挙げられる。

ヒドロキシアリアル誘導体（19）とカルボン酸との脱水縮合反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 $0^{\circ}\text{C} \sim 180^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができる。脱水縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルフォースフォーリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロ

メタン、ジクロロエタン、クロロフォルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、N,N-ジメチルフォルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼンが好ましい。

ヒドロキシアリール誘導体(19)とカルボン酸の酸ハロゲン化物、カルボン酸無水物、スルフォーン酸の酸ハロゲン化物、スルフォーン酸無水物、リン酸の酸ハロゲン化物、又はリン酸無水物などとの置換反応は、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中-50℃~180℃の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロフォルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、N,N-ジメチルフォルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができる。

例えば、一般式(I)において、Aが(モルフォーリン-4-イル)カルボニル基である化合物は、ヒドロキシアリール誘導体(19)と(モルフォーリン-4-イル)カルボニルクロリドを、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンの存在下、テトラヒドロフラン中で反応させることにより製造することができる。

一般式(I)において、Aがジベンジルフォースフォーノ基である化合物は、ヒドロキシアリール誘導体(19)と亜リン酸ジベンジルを、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンの存在下、四塩化炭素中で反応させることにより製造することができる。

一般式(I)において、Aがスルフォー基である化合物は、ヒドロキシアリール誘導体(19)と三酸化イオウ-ピリジン複合体を、ピリジン中で反応させることにより製造することができる。

また、Xが $-\text{CONH}-$ 基であるヒドロキシアリール誘導体(19)とクロロギ酸エチルを、ピリジン中加熱還流すると、環Z上のヒドロキシ基と $-\text{CONH}-$ がカルボニル基を介して結合した化合物を得ることができる。

ヒドロキシアリール誘導体(19)とイソシアネート、イソチオシアネート、三酸化硫黄などとの付加反応は、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 $-50^{\circ}\text{C}\sim 180^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロフォルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、N,N-ジメチルフォルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができる。

ヒドロキシアリール誘導体(19)とハロゲン化アルキルとの置換反応は、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 $-50^{\circ}\text{C}\sim 180^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロフォルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、N,N-ジメチルフォルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができる。上記ヒドロキシアリール誘導体(19)を用いた各反応においては、(19)を一旦、ナトリウム塩、カリウム塩などの金属塩に変換してから各反応を行うこともできる。

こうして製造された一般式(I)で表される化合物が保護基を有する場合及び／又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体；カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体；ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、脱保護反応及び／又は官能基修飾反応を行

うことができる。該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、セオドラ・W・グリーン (Theodora W. Green), ピーター・G・M・ブッツ (Peter G. M. Wuts) 編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ (Protective Groups in Organic Syntheses)」, (米国), 第3版, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年4月; 「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス (Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」, (米国), 全4巻, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年6月, 等に記載の方法を; 官能基修飾反応としては、例えば、リチャード・F・ヘック (Richard F. Heck) 著「パラジウム・リエージェンツ・イン・オーガニック・シンセシス (Palladium Reagents in Organic Syntheses)」, (米国), アカデミック・プレス (Academic Press), 1985年; 辻二郎 (J. Tsuji) 著「パラジウム・リエージェンツ・アンド・カタリスト: イノベーションズ・イン・オーガニック・シンセシス (Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」, (米国), ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク (John Wiley & Sons, Inc.), 1999年, 等に記載の方法を用いることができる。

また、上記一般式 (I-1) で表される化合物も、上記一般式 (I) と同様に製造することができる。

以上のような方法で製造された一般式 (I) 及び (I-1) で表される化合物は、当業者に周知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、懸濁洗浄、再結晶などにより、単離、精製することができる。また、本発明化合物の薬理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物も、それぞれ当業者に周知の方法で製造することができる。

なお、本明細書の実施例には、一般式 (I) 及び (I-1) に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応

原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式 (I) 及び (I-1) に包含される化合物をいずれも製造可能である。

一般式 (I) 及び (I-1) で示される本発明の化合物は、NF- $\kappa$ B 活性化阻害作用及び炎症性サイトカイン産生遊離抑制作用を有しており、NF- $\kappa$ B 活性化阻害剤及び炎症性サイトカイン産生遊離抑制剤などの医薬の有効成分として有用である。上記の医薬は、腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン $\beta$ 、細胞接着因子である ICAM-1 や VCAM-1 及び ELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラス I、主要組織適合抗原系クラス II、 $\beta$ 2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイド A、アンジオテンシノーゲン、補体 B、補体 C4、c-myc、HIV の遺伝子由来の転写産物、HTLV-1 の遺伝子由来の転写産物、シミアンウィールス 40 の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウィールスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウィールスの遺伝子由来の転写産物からなる群より選ばれる 1 又は 2 以上の物質の遺伝子の発現抑制剤として好適に用いることができる。また、上記の医薬は、NF- $\kappa$ B 活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

一般式 (I) 及び (I-1) で示される本発明の化合物は、他のシグナル伝達経路に影響を及ぼさずに、つまり重篤な副作用を示さずに目的とする炎症性サイトカインの産生遊離抑制作用及び炎症性細胞接着分子の産生抑制を示す。外界刺激により NF- $\kappa$ B 活性化がおこり炎症性サイトカインなどのタンパク質が発現するが、例えば、炎症性サイトカインの中でも特に TNF- $\alpha$  とインターロイキン (IL) -1 はその遺伝子発現自体が NF- $\kappa$ B によって正に制御されて正のフィードバック・ループ [TNF- $\alpha$   $\rightarrow$  NF- $\kappa$ B  $\rightarrow$  TNF- $\alpha$ ] を構成し、炎症の慢性化の一端を担うものと考えられている (第 18 回日本炎症学会、シン

ポジウム「抗リウマチ薬の作用機序と新しい展開」、東京、2000 年)。従って、本発明の化合物は慢性化した炎症性疾患並びにTNF- $\alpha$ 、IL-1により引き起こされる疾患に対して極めて有効性の高い医薬として用いることができる。

より具体的には、本発明の医薬は、次に示すようなNF- $\kappa$ Bの活性化及び/又は炎症性サイトカインが関与していると考えられる疾患、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎症候群、抗リン脂質抗体症候群、スティル病、ベーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、活動性慢性肝炎、糸球体腎炎などの自己免疫疾患、慢性腎炎、慢性膵炎、痛風、アテローム硬化症、多発性硬化症、動脈硬化、血管内膜肥厚、乾癬、乾癬性関節炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、花粉症等のアレルギー疾患、喘息、気管支炎、間質性肺炎、肉芽腫を伴う肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺血栓塞栓症、炎症性大腸炎、インスリン抵抗性、肥満症、糖尿病とそれに伴う合併症（腎症、網膜症、神経症、高インスリン血症、動脈硬化、高血圧、末梢血管閉塞等）、高脂血症、網膜症等の異常血管増殖を伴った疾患、肺炎、アルツハイマー症、脳脊髄炎、急性肝炎、慢性肝炎、薬物中毒性肝障害、アルコール性肝炎、ウィリールス性肝炎、黄疸、肝硬変、肝不全、心房粘液腫、キャッスルマン症候群、メサングウム増殖性腎炎、腎臓癌、肺癌、肝癌、乳癌、子宮癌、膵癌、その他の固形癌、肉腫、骨肉腫、癌の転移浸潤、炎症性病巣の癌化、癌性悪液質、癌の転移、急性骨髄芽球性白血病等の白血病、多発性骨髄腫、レンネルトリンパ腫、悪性リンパ腫、癌の抗癌剤耐性化、ウィリールス性肝炎および肝硬変等の病巣の癌化、大腸ポリープからの癌化、脳腫瘍、神経腫瘍、サルコイドーシス、エンドトキシンショック、敗血症、サイトメガロウィリールス性肺炎、サイトメガロウィリールス性網膜症、アデノウィリールス性感冒、アデノウィリールス性プール熱、アデノウィリールス性眼炎、結膜炎、エイズ、ぶどう膜炎、その他バクテリア・ウィリールス・真菌等感染によって惹起される疾患または合併症、全身炎症症候群等の外科手術後の合併症、経皮的経管的冠状動脈形成術後の再狭窄、虚血再灌流障害等の血管閉塞開通

後の再灌流障害、心臓または肝臓または腎臓等の臓器移植後拒絶反応及び再灌流障害、掻痒、歯周病、食欲不振、倦怠感、慢性疲労症候群などの疾患の予防及び／又は治療に有用である。また、炎症性サイトカインならびにNF- $\kappa$ Bが破骨細胞の分化と活性化に関与していることから、本発明の医薬は、骨粗鬆症、骨癌性疼痛等の代謝性骨疾患などの予防及び／又は治療にも有用である。移植前臓器保存時の臓器の劣化を防ぐ用途にも利用可能である。

本発明の医薬の有効成分としては、一般式(I)及び(I-1)で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。一般式(I)及び(I-1)で表される化合物のうちの一部の化合物は、経口投与により血中に移行した後、血中のエステラーゼなどの作用により加水分解などの化学的修飾を受けて、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する別の化合物に変化する。このような性質を有する化合物はいわゆる「プロドラッグ」として利用可能であるが、上記の使用形態が本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢

剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直植物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィリーテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として通常0.01～5,000mgである。この投与量を患者の年齢、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として0.001～100mg程度である。

## 実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号は上記の表において示した化合物の番号と対応させてある。また、本実施例中には、市販の試薬を購入しそのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

### 例1：化合物番号1の化合物の製造

(1) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド

5-クロロサリチル酸 (6.90 g, 40 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (9.16 g, 40 mmol)、三塩化リン (1.74 mL, 20 mmol)、トルエン (80 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル (240 mL) で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製して、標題化合物の微黄色固体 (13.12 g, 85.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.39 (1H, s).

この化合物は、反応溶媒としてトルエンのかわりにモノクロロベンゼンを用いても得ることができた (収率：85.5%)。

以下の実施例において例1 (1) の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

(2) 5-クロロ-2-ピバロイルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロ

メチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 1)

60%水素化ナトリウム (21.8 mg, 0.55 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 懸濁液に、氷浴下、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (0.20 g, 0.52 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を加え、5 分間攪拌した。次いでピバロイルクロリド (71  $\mu$ L, 0.57 mmol) を加え 10 分間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (195 mg, 80.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.21 (9H, s), 7.35 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (2H, s), 11.10 (1H, s).

例 2: 化合物番号 2 の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例 1 (1) の化合物; 200 mg, 0.5 mmol)、吉草酸 (80 mg, 0.8 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (以下、WSC $\cdot$ HCl と略す; 150 mg, 0.8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (250 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.38 (2H, sext,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.70 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.62 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 7.

7.2 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.07 (2H, s), 8.49 (1H, br s).

#### 例3：化合物番号3の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 100 mg, 0.261 mmol)、トリエチルアミン(50  $\mu$ L, 0.359 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、デカノイルクロリド(70  $\mu$ L, 0.339 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製して、標題化合物の無色油状物(125 mg, 89.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.87 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.21–1.33 (12H, m), 1.65–1.75 (2H, m), 2.61 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.09 (2H, s), 8.38 (1H, s).

#### 例4：化合物番号4の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 192 mg, 0.5 mmol)、ピリジン(47 mg, 0.6 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下、ベンゾイルクロリド(64  $\mu$ L, 0.55 mmol)を加え、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物に2規定塩酸(1 mL)及び水(50 mL)を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=95：5)で精製して、標題化合物の微黄色固体(226 mg, 92.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.53–7.58 (3H, m), 7.70–7.76 (1H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.07–8.10 (2H, m), 8.25 (2H, s), 11.13 (1H, s).

例5：化合物番号5の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 0.20 g, 0.52 mmol)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、O-アセチルサリチロイルクロリド(0.124 g, 0.62 mmol)、トリエチルアミン(0.2 mL, 1.43 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製、イソプロピルエーテル/ $n$ -ヘキサンの懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(236.7 mg, 83.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.13 (3H, s), 7.29 (1H, dd,  $J=8.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, td,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, td,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.29 (2H, s), 11.12 (1H, s).

例6：化合物番号6の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 100 mg, 0.261 mmol)のN,N-ジメチルフォルムアミド(1.5 mL)溶液に、トリエチルアミン(80  $\mu\text{L}$ , 0.547 mmol)、ニコチン酸クロリド塩酸塩(492 mg, 0.274 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチ

ルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して、標題化合物の白色固体（120mg，94.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.60 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, ddd,  $J=8.1, 4.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.26 (2H, s), 8.43 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 9.23 (1H, dd,  $J=2.1, 0.9\text{ Hz}$ ), 11.16 (1H, s).

#### 例7：化合物番号7の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びイソニコチン酸クロリド塩酸塩を用いて例6と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.60 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.96 (2H, dd,  $J=4.5, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.26 (2H, s), 8.85 (2H, dd,  $J=4.5, 1.8\text{ Hz}$ ), 11.16 (1H, s).

#### 例8：化合物番号8の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びフェニルアセチルクロリドを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.89 (2H, s), 7.03-7.09 (1H, m), 7.12-7.17 (3H, m), 7.22-7.27 (3H, m), 7.

5.1 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.82 (2H, s), 7.91 (1H, s).

例9：化合物番号9の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 0.20 g, 0.52 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、3, 4-メチレンジオキシフェニル酢酸(103.1 mg, 0.57 mmol)、WSC·HCl(0.13 g, 0.68 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(10 mg)を加え、5時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製して、標題化合物の白色結晶(228.3 mg, 80.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.83 (2H, s), 5.89 (2H, s), 6.56–6.73 (2H, m), 6.79 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.32 (2H, s), 11.01 (1H, s).

例10：化合物番号10の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びメトキシ酢酸を用いて例9と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.4%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  3.55 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.37 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.22 (2H, s), 9.28 (1H, s).

例11：化合物番号11の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びアセチルオキシアセチルクロリドを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.18 (3H, s), 4.84 (2H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.17 (2H, s), 8.31 (1H, s).

例12：化合物番号12の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びフェノキシアセチルクロリドを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.94 (2H, s), 6.89–7.02 (3H, m), 7.21–7.29 (3H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.10 (2H, s), 8.63 (1H, s).

例13：化合物番号13の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び4-クロロフェノキシ酢酸を用いて例9と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.91 (2H, s), 6.85 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.17 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.08 (2H, s), 8.42 (1H, s).

## 例14：化合物番号14の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び2,3-ジクロロフェノキシ酢酸を用いて例9と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.99 (2H, s), 6.90 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.08 (2H, s), 8.49 (1H, s).

## 例15：化合物番号15の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び2-フェノキシプロピオニルクロリドを用いて例3と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.74 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 5.02 (1H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.86-6.96 (3H, m), 7.16-7.23 (3H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.11 (2H, s), 8.75 (1H, s).

## 例16：化合物番号16の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び2-(4-クロロフェノキシ)イソ酪酸を用いて例9と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：95.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.69 (6H, s), 6.77 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,

J = 8.7, 2.4 Hz), 7.59 (1H, s), 8.07 (2H, s), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.13 (1H, s).

例17：化合物番号17の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びマロン酸モノtert-ブチルエステルを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：29.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.42 (9H, s), 3.65 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.66 (1H, brs), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (2H, s), 9.07 (1H, brs).

例18：化合物番号18の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びコハク酸モノベンジルエステルを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：99.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.81–2.93 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.27–7.34 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.65 (1H, s), 7.88 (1H, m), 8.20 (2H, s), 8.58 (1H, brs).

例19：化合物番号19の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びコハク酸モノピペリジンアミドを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：97.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45–1.67 (6H, m), 2.77–2.89 (4H, m), 3.39–3.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, J =

8. 7 Hz), 7. 47 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 7$  Hz), 7. 62 (1H, s), 8. 04 (1H, dd,  $J=2. 7, 0. 6$  Hz), 8. 38 (2Hs), 9. 73 (1H, s).

例20：化合物番号20の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びN-アセチルグリシンを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：95. 0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2. 04 (3H, s), 4. 17 (2H, d,  $J=5. 4$  Hz), 6. 17 (1H, m), 7. 16 (1H, d,  $J=8. 7$  Hz), 7. 50 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 4$  Hz), 7. 61 (1H, brs), 7. 83 (1H, d,  $J=2. 4$  Hz), 8. 24 (2H, s), 8. 78 (1H, brs).

例21：化合物番号21の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びN-(ベンジルオキシカルボニル)グリシンを用いて例9と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74. 4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4. 19 (2H, d,  $J=6. 0$  Hz), 5. 12 (2H, s), 5. 36 (1H, t,  $J=5. 7$  Hz), 7. 16 (1H, d,  $J=8. 7$  Hz), 7. 32 (5H, s), 7. 53 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 4$  Hz), 7. 67 (1H, s), 7. 86 (1H, d,  $J=2. 4$  Hz), 8. 21 (2H, s), 8. 40 (1H, s).

例22：化合物番号22の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンを用いて例2と同様の操作を行い、標題化合物を

得た。

収率：70.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 4.10 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 5.16 (1H, br t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.23 (2H, s), 8.74 (1H, br s).

#### 例23：化合物番号23の化合物の製造

2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]オキシ-5-クロロ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号22; 146mg, 0.27mmol)に4規定塩化水素/酢酸エチル溶液(8mL)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色粉末(110.7mg, 85.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.09 (2H, br s), 7.42 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.41 (2H, s), 8.44-8.62 (3H, br s), 11.21 (1H, br d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

#### 例24：化合物番号24の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 0.20g, 0.52mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン(135.8mg, 0.62mmol)、WSC $\cdot$ HCl(0.20g, 1.04mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(10mg)、N-メチル-2-ピロリジノン(1.5mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して、標題化合物の白色固体（277.2mg, 91.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.11 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.37 (9H, s), 2.24 (1H, m), 4.16 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 5.00 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.26 (2H, s), 8.96 (1H, s).

例25：化合物番号25の化合物の製造

2-[*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*L*-バリル]オキシ-5-クロロ-*N*-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号24; 226.1mg, 0.39mmol)に4規定塩化水素/酢酸エチル溶液(2mL)を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をイソプロピルエーテル/*n*-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(199.8mg, 93.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.99 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.01 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.26-2.35 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.39 (2H, s), 8.54 (3H, s), 11.21 (1H, s).

例26：化合物番号26の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-*N*-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*L*-ロイシンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：96.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 0.95 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 1.37 (9H, s), 1.58–1.79 (3H, m), 4.31–4.38 (1H, m), 4.92 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.27 (2H, s), 8.91 (1H, s).

例27：化合物番号27の化合物の製造

原料として、2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシル] オキシ-5-クロロ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号26) を用いて例25と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.77–0.81 (6H, m), 1.63 (1H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.73–1.81 (2H, m), 4.18 (1H, s), 7.46 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 8.69 (1H, s), 11.28 (1H, s).

例28：化合物番号28の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例1(1)の化合物)、及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 3.18 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.19 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.61 (1H, td,  $J=7.2, 6.6\text{ Hz}$ ), 5.00 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 6.84 (1

H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.23–7.36 (5H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 7.65 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.23 (2H, s), 8.91 (1H, s).

例29：化合物番号29の化合物の製造

原料として、2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニル]オキシ-5-クロロ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号28)を用いて例25と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：78.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.16 (1H, dd,  $J=14.7, 6.9$  Hz), 3.31 (1H, d,  $J=14.7, 6.9$  Hz), 4.60 (1H, s), 7.22–7.35 (6H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.88 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.41 (2H, s), 8.66 (3H, s), 11.21 (1H, s).

例30：化合物番号30の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アスパラギン酸  $\beta$ -(tert-ブチル)エステルを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：87.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.42 (9H, s), 1.42 (9H, s), 2.77 (1H, dd,  $J=17.1, 4.8$  Hz), 3.05 (1H, dd,  $J=17.1, 4.8$  Hz), 4.67–4.74 (1H, m), 5.68 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 7.66 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.36 (2H, s), 8.93 (1H, s).

例31：化合物番号31の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミン酸  $\gamma$ -(tert-ブチル)エステルを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (9H, s), 1.41 (9H, s), 2.05-2.26 (2H, m), 2.42-2.48 (2H, m), 4.34-4.41 (1H, m), 5.39 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.24-7.27 (1H, m), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.28 (2H, s), 9.02 (1H, s).

#### 例32：化合物番号32の化合物の製造

原料として、2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)- $\gamma$ -O-(tert-ブチル)- $\alpha$ -L-グルタミル]オキシ-5-クロロ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号31)を用いて例25と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：78.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.17-2.29 (1H, m), 2.35-2.47 (1H, m), 2.63 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.32 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.35-7.38 (1H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 7.89-7.91 (1H, m), 8.32 (2H, s).

#### 例33：化合物番号33の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びN $^{\alpha}$ , N $^{\epsilon}$ -ジ(tert-ブトキシカルボニル)-L-リジンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：87.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.46–1.49 (4H, m), 1.88–1.93 (2H, m), 3.03–3.17 (2H, m), 4.27 (1H, dd,  $J=13.2, 6.0\text{ Hz}$ ), 4.58–4.62 (1H, m), 5.57 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.28 (2H, s), 9.04 (1H, s).

例34：化合物番号34の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-[N<sup>a</sup>, N'-ジ(tert-ブトキシカルボニル)-L-リジル] オキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号33) を用いて例25と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：95.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.55 (4H, br s), 1.91–2.02 (2H, m), 2.72 (2H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 4.23 (1H, br s), 7.49 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (3H, br s), 8.45 (2H, s), 8.88 (3H, br s), 11.34 (1H, s).

例35：化合物番号35の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例1(1)の化合物)、及びN-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニル]-L-ロイシンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：32.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.87 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 0.9

0 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.38 (9H, s), 1.54–1.73 (3H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=14.1, 7.2$  Hz), 3.07 (1H, dd,  $J=13.8, 6.9$  Hz), 4.44–4.51 (1H, m), 4.88 (1H, br s), 6.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.12–7.28 (7H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.33 (2H, s), 8.96 (1H, s).

#### 例36：化合物番号36の化合物の製造

原料として、2- {N- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-フェニルアラニル] -L-ロイシル} オキシ-5-クロロ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号35) を用いて例25と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.77 (6H, t,  $J=6.0$  Hz), 1.53–1.67 (3H, m), 2.92 (1H, dd,  $J=14.1, 8.1$  Hz), 3.12 (1H, dd,  $J=14.4, 5.4$  Hz), 4.06 (1H, br s), 4.51–4.56 (1H, m), 7.23–7.28 (6H, m), 7.75 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.23 (3H, s), 8.40 (2H, s), 9.12 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 11.22 (1H, s).

#### 例37：化合物番号37の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例1 (1) の化合物)、及びN- [N- (tert-ブトキシカルボニル) - $\beta$ -O- (tert-ブチル) - $\alpha$ -L-アスパルチル] -L-ロイシンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.2%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  0.90 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 0.9

5 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.37 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.69–1.78 (3H, m), 2.60 (1H, dd,  $J=17.1, 7.5$  Hz), 2.78 (1H, dd,  $J=17.1, 4.5$  Hz), 4.45–4.54 (2H, m), 5.52 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.23–7.27 (1H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.30 (2H, s), 8.91 (1H, s).

例38：化合物番号38の化合物の製造

原料として、2- {N- [N- (tert-ブトキシカルボニル) - $\beta$ -O- (tert-ブチル) - $\alpha$ -L-アスパルチル] -L-ロイシル} オキシ-5-クロロ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号37) を用いて例25と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.75 (6H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.53–1.69 (3H, m), 2.72–2.89 (2H, m), 3.49 (2H, br s), 4.14 (1H, br s), 4.43–4.51 (1H, m), 7.28 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.70–7.74 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.30 (3H, s), 8.42 (2H, s), 9.05 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 11.23 (1H, s).

例39：化合物番号39の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例1 (1) の化合物)、及びN- [N $^{\alpha}$ , N $^{\beta}$ -ジ (tert-ブトキシカルボニル) -L-リジル] -L-ロイシンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.5%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  0.93 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 0.9

8 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.33–1.40 (5H, m), 1.40 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.72–1.85 (4H, m), 2.87–2.93 (2H, m), 4.01–4.07 (1H, m), 4.56–4.61 (2H, m), 5.22 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 7.17 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.33 (2H, s), 9.58 (1H, s).

#### 例40：化合物番号40の化合物の製造

原料として、2- {N- [N<sup>o</sup>, N'-ジ (tert-ブトキシカルボニル) -L-リジル] -L-ロイシル} オキシ-5-クロロ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号39) を用いて例25と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：86.8%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.73 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.76 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.41–1.79 (9H, m), 2.67–2.76 (2H, m), 3.86 (1H, br s), 4.45–4.51 (1H, m), 7.27 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.88 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.00 (3H, s), 8.37 (3H, s), 8.45 (2H, s), 9.14 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 11.32 (1H, s).

#### 例41：化合物番号41の化合物の製造

(1) 2- {N- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-ロイシル] -L-フェニルアラニル} オキシ-5-クロロ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例1 (1) の化合物)、及びN- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -L-ロイシル] -L-フェニルアラニンを用いて

例 2 4 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 (6H, s), 1.41 (9H, s), 1.65–1.79 (4H, m), 3.34 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.54–4.62 (1H, m), 5.11 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.21–7.28 (5H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.91 (2H, s), 9.06 (1H, s).

(2) 5-クロロ-2-[N-(L-ロイシル)-L-フェニルアラニル] オキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミド 塩酸塩 (化合物番号 41)

原料として、2-{N-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシル]-L-フェニルアラニル} オキシ-5-クロロ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] ベンズアミドを用いて例 2 5 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.66 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 0.71 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.55–1.61 (1H, m), 1.70–1.79 (3H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=13.8, 10.2\text{Hz}$ ), 3.25 (1H, dd,  $J=13.8, 4.8\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, m), 4.73–4.80 (1H, m), 7.21–7.27 (1H, m), 7.29–7.35 (2H, m), 7.42 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 8.33 (2H, s), 8.57 (3H, s), 9.08 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 11.09 (1H, s).

例 4 2：化合物番号 4 2 の化合物の製造

(1) 2- {N- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -β-O- (tert-ブチル) -α-L-アスパルチル] -L-フェニルアラニル} オキシ-5-クロロ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例1 (1) の化合物)、及びN- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -β-O- (tert-ブチル) -α-L-アスパルチル] -L-フェニルアラニンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 19.6%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.78 (1H, dd, J=17.4, 4.5 Hz), 3.02 (1H, dd, J=17.1, 4.8 Hz), 3.39 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.82-4.85 (1H, m), 5.07-5.15 (1H, m), 5.83 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.29 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.88 (2H, s), 9.07 (1H, s).

(2) 2- [N- (α-L-アスパルチル) -L-フェニルアラニル] オキシ-5-クロロ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド 塩酸塩 (化合物番号42)

原料として、2- {N- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -β-O- (tert-ブチル) -α-L-アスパルチル] -L-フェニルアラニル} オキシ-5-クロロ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドを用いて例25と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 67.4%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.82-2.96 (2H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 4.60-4.68

(1H, m), 4.88–4.95 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.18–7.23 (1H, m), 7.26–7.36 (4H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.31 (4H, s), 9.13 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 11.12 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例43：化合物番号43の化合物の製造

(1) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 1ナトリウム塩

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 3.84 g, 1.0 mmol)のエタノール(100 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL, 10 mmol)を加え、室温で1分間攪拌した。溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(4.06 g, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.43 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0$  Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.29 (2H, s).

(2) 5-クロロ-2-(メトキシカルボニル)オキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号43)

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 1ナトリウム塩(200 mg, 0.49 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下、クロロギ酸メチル(42  $\mu$ L, 0.54 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体(171.2 mg, 78.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.80 (3H, s), 7.48 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.87

(1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.36 (2H, s), 1.11 (1H, s).

#### 例44：化合物番号44の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 0.20 g, 0.52 mmol)のテトラヒドロフラン(4 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.15 mL, 1.07 mmol)、メタンスルフォーニルクロリド(45  $\mu$ L, 0.58 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1 $\rightarrow$ 2:1)で精製して、標題化合物の白色結晶(214.3 mg, 89.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.43 (3H, s), 7.59 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.87 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.36 (2H, s), 1.14 (1H, s).

#### 例45：化合物番号45の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び1-プロパンスルフォーニルクロリドを用いて例44と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：86.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.91 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.71-1.83 (2H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 7.53 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.86 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.36 (2H, s), 1.16 (1H, s).

#### 例46：化合物番号46の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び2-プロパンスルフォーニルクロリドを用いて例44と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 59.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.57 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.54-3.68 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.21 (2H, s), 9.10 (1H, s).

#### 例47: 化合物番号47の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びパラトールエンスルフォーニルクロリドを用いて例44と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 84.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.19 (3H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.19 (2H, s), 10.80 (1H, s).

#### 例48: 化合物番号48の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 1ナトリウム塩(例43(1)の化合物; 0.20 g, 0.49 mmol)のテトラヒドロフラン(4 mL)溶液に、氷冷下、N, N-ジメチルスルファモイルクロリド(52  $\mu\text{L}$ , 0.48 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。さらにN, N-ジメチルスルファモイルクロリド(40  $\mu\text{L}$ , 0.37 mmol)を加え、60°Cで6時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (230.7mg, 95.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.85 (6H, s), 7.53 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 11.16 (1H, s).

#### 例49：化合物番号49の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (例1(1)の化合物; 0.4g, 1mmol) のピリジン (10mL) 溶液に三酸化イオウ-ピリジン複合体 (664mg, 4mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で8時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル (15mL) で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/クロロフォルムで晶析して、標題化合物の白色粉末 (425mg, 87.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.51 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.36 (2H, s), 11.04 (1H, s).

#### 例50：化合物番号50の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (例1(1)の化合物; 0.2g, 0.5mmol) のアセトニトリル (8mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で、四塩化炭素 (401mg, 5.6mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (141mg, 1.1mmol)、ジメチルアミノピリジン (触媒量)、亜リン酸ジベンジル (198mg, 0.7mmol) を順次加え、次いで同温で40分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50mL) で希釈し、2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、標題化

化合物の白色粉末 (338 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.04–5.17 (4H, m), 7.15 (1H, dd,  $J=9.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.22–7.33 (11H, m), 7.61 (1H, s), 7.85 (1H, dd,  $J=2.7, 0.9\text{ Hz}$ ) 8.20 (2H, s), 9.25 (1H, s).

例51: 化合物番号51の化合物の製造

5-クロロ-2-(ジベンジルフォースフォーノ) オキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号50; 100 mg, 0.16 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に水酸化パラジウム-炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色粉末 (78 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.41 (1H, dd,  $J=9.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, brs), 8.40 (2H, s), 11.35 (1H, brs).

例52: 化合物番号52の化合物の製造

5-クロロ-2-フォースフォーノオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号51; 102 mg, 0.2 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に、ナトリウムエトキシド (18 mg, 0.3 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の淡褐色粉末 (110 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, brs), 8.52 (2H, s).

例53: 化合物番号53の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：ナカライテスク社

カタログコード番号：238-22

例54：化合物番号54の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 0.10g, 0.26mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃でトリエチルアミン(0.055mL, 0.39mmol)、イソシアン酸イソプロピル(33.3mg, 0.39mmol)を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(33mg, 27.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.84-3.93 (1H, m), 5.24 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.09 (2H, s), 9.08 (1H, s).

例55：化合物番号55の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びイソシアン酸ベンジルを用いて例54と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：48.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.21 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.12-7.15 (3H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 7.34 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.40 (2H, s),

8. 41 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 11. 03 (1H, s).

例56：化合物番号56の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び2-イソシアナト酢酸エチルを用いて例54と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40. 3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1. 12 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3. 76 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 4. 02 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7. 31 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7. 80 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 30 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 8. 37 (2H, s), 10. 98 (1H, s).

例57：化合物番号57の化合物の製造

5-クロロ-2-{N-[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル}オキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号56; 70mg, 0. 14mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、水(0. 1mL)、濃硫酸(3滴)を加え、60℃で11時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/ $n$ -ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶(61. 4mg, 93. 2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3. 68 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7. 31 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 65 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7. 79 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7. 83 (1H, s), 8. 19 (1H, d,  $J=6.0$  Hz), 8. 36 (2H, s), 10. 98 (1H, s), 12. 62 (1H, br s).

例58：化合物番号58の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロ

メチル) フェニル] ベンズアミド (例 1 (1) の化合物)、及び (S) - (-) - 2-イソシアナトプロピオン酸メチルを用いて例 54 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (3H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 4.37 (1H, m), 5.92 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.15 (2H, s), 8.78 (1H, s).

例 59: 化合物番号 59 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例 1 (1) の化合物)、及び (S) - (-) - 2-イソシアナト-3-フェニルプロピオン酸メチルを用いて例 54 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：53.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.15 (2H, dd,  $J=6.0, 4.2\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 4.66 (1H, dt,  $J=7.2, 6.0\text{ Hz}$ ), 5.74 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.04-7.08 (3H, m), 7.20-7.27 (3H, m), 7.45 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.11 (2H, s), 8.72 (1H, s).

例 60: 化合物番号 60 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例 1 (1) の化合物)、及び (S) - (-) - 2-イソシアナト-3-(tert-ブトキシ) プロピオン酸メチルを用いて例 54 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：26.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.51 (2H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 3.57 (3H, s), 4.17 (1H, dt,  $J=8.4, 5.1\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.39 (2H, s), 10.94 (1H, s).

例61: 化合物番号61の化合物の製造

2-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]オキシ-5-クロロ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号57; 0.20 g, 0.41 mmol)のN-メチル-2-ピロリジノン(4 mL)溶液に、氷冷下、L-フェニルアラニン (tert-ブチル) エステル塩酸塩 (159.4 mg, 0.62 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (83.6 mg, 0.62 mmol)、WSC $\cdot$ HCl (158.2 mg, 0.82 mmol)を加え、次いで室温で4時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2  $\rightarrow$  1:1) で精製、n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色固体 (157.9 mg, 56.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.40 (9H, s), 2.96-2.99 (2H, m), 3.86 (2H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.72 (1H, dt,  $J=7.5, 6.0\text{ Hz}$ ), 6.12 (1H, m), 6.35 (1H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.20-7.26 (3H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.15 (2H, s), 9.00 (1H, s).

例62: 化合物番号62の化合物の製造

(S)-2-[N-({N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル]カルバモイル}メチル)カルバモイル]オキシ-5-クロロ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号6

1; 106 mg, 0.15 mmol) に4規定塩化水素/酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物にイソプロピルエーテル/*n*-ヘキサンを加え、析出した粉末を濾取して、標題化合物の白色粉末 (81 mg, 83.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.84 (1H, dd,  $J=13.8, 9.0\text{ Hz}$ ), 3.01 (1H, dd,  $J=13.8, 5.1\text{ Hz}$ ), 3.60 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.37–4.45 (1H, m), 7.15–7.26 (5H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.05 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.36 (2H, s), 10.98 (1H, s).

#### 例63: 化合物番号63の化合物の製造

原料として、2-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]オキシ-5-クロロ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号57)、及びL-アスパラギン酸 ジ(*tert*-ブチル)エステル塩酸塩を用いて例61と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 35.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.36 (18H, s), 2.46–2.54 (1H, m), 2.62 (1H, dd,  $J=16.5, 6.0\text{ Hz}$ ), 3.64 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.46 (1H, dt,  $J=7.5, 6.6\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.11 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.37 (2H, s), 10.97 (1H, s).

#### 例64: 化合物番号64の化合物の製造

原料として、(S)-2-[N-((N-[1,2-ジ(*tert*-ブトキシカルボニル)エチル]カルバモイル)メチル)カルバモイル]オキシ-5-クロロ-

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 63) を用いて例 62 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.56 (1H, dd,  $J=16.5, 6.6\text{ Hz}$ ), 2.66 (1H, dd,  $J=16.5, 5.7\text{ Hz}$ ), 3.65 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.53 (1H, dt,  $J=8.1, 6.3\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.09 (1H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.37 (2H, s), 10.97 (1H, s), 12.2-12.9 (2H, br).

例 65: 化合物番号 65 の化合物の製造

原料として、2- [N- (カルボキシメチル) カルバモイル] オキシ-5-クロロ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 57)、及び N'- (tert-ブトキシ) カルボニル-L-リジン (tert-ブチル) エステル塩酸塩を用いて例 61 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.18-1.43 (4H, m), 1.36 (9H, s), 1.37 (9H, s), 1.51-1.64 (2H, m), 2.84 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.86 (1H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.64-3.68 (2H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 6.71 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.01-8.06 (2H, m), 8.37 (2H, s), 10.93 (1H, s).

例 66: 化合物番号 66 の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: シグマ-アルドリッチ社

カタログコード番号：S 7 1 8 2 4 - 6

例 6 7：化合物番号 6 7 の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例 1 (1) の化合物; 1. 15 g, 3 mmol)、ピリジン(285 mg, 3.6 mmol) のテトラヒドロフラン(10 mL) 溶液に、氷冷下、N, N-ジメチルカルバモイルクロリド(304  $\mu$ L, 3.3 mmol) を加え、次いで室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン(0.5 mL, 3.6 mmol)、N, N-ジメチルカルバモイルクロリド(304  $\mu$ L, 3.3 mmol)、及び 4-ジメチルアミノピリジン(110 mg, 0.9 mmol) を加え、さらに室温で 2.0 時間攪拌した。反応混合物に 2 規定塩酸(6 mL) 及び水(30 mL) を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体(1.29 g, 94.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.81 (3H, s), 2.98 (3H, s), 7.36 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.35 (1H, s), 11.03 (1H, s).

例 6 8：化合物番号 6 8 の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例 1 (1) の化合物; 0.20 g, 0.52 mmol) のピリジン(3 mL) 溶液に、N, N-ジエチルカルバモイルクロリド(80  $\mu$ L, 0.63 mmol) を加え、60°C で 4 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/ $n$ -ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色結晶(231.2 mg, 92.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.2

0 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.41 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.45 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.09 (2H, s), 9.25 (1H, s).

例69：化合物番号69の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 0.20g, 0.52mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)に溶液に、N-メチル-N-フェニルカルバモイルクロリド(105.8mg, 0.62mmol)、トリエチルアミン(0.2mL, 1.43mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(10mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/*n*-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(239.3mg, 89.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.28 (3H, s), 7.15–7.34 (5H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.34 (2H, s), 11.00 (1H, s).

例70：化合物番号70の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び1-ピロリジンカルボニルクロリドを用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：70.4%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.71–1.81 (4H, m), 3.19 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.45 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.85 (1H, s), 8.34 (2

H, s), 11.03 (1H, s).

例71：化合物番号71の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 0.20g, 0.52mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)に溶液に、モルフォーリン-4-カルボニルクロリド(73 $\mu$ L, 0.62mmol)、トリエチルアミン(0.2mL, 1.43mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(10mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(237.2mg, 91.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.35 (4H, s), 3.54 (4H, s), 7.37 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.39 (2H, s), 11.06 (1H, s).

例72：化合物番号72の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び4-メチルピペラジン-1-カルボニルクロリドを用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：69.9%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2.28 (3H, s), 2.34-2.44 (4H, m), 3.60-3.73 (4H, m), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (2H, s), 9.18 (1H, s).

例73：化合物番号73の化合物の製造

トリフォースゲン (549 mg, 1.85 mmol) のジクロロエタン (10 mL) 溶液に、氷冷下、イソニペコチン酸エチル (786 mg, 5.00 mmol)、トリエチルアミン (506 mg, 5.00 mmol) のジクロロエタン (5 mL) 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧留去して得られた残渣をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例1 (1) の化合物; 1.92 g, 5.00 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液、トリエチルアミン (549 mg, 5.00 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (100 mg) を加え、室温で32時間攪拌した。反応混合物を希塩酸水溶液で洗浄、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (1.814 g, 64.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.63–1.73 (2H, m), 1.95–2.00 (2H, m), 2.48–2.58 (1H, m), 3.05–3.13 (1H, m), 3.18–3.25 (1H, m), 4.08–4.18 (2H, m), 4.15 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.06 (2H, s), 9.13 (1H, s).

#### 例74: 化合物番号74の化合物の製造

5-クロロ-2- {[4-(エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} オキシ-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号73; 504 mg, 0.889 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、水 (0.6 mL)、濃硫酸 (20滴) を加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、氷水にあげ、析出した固体を濾取、酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色結晶 (419.8 mg, 87.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.24–1.34 (1H, m), 1.39–1.51 (1H, m), 1.77 (2H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 2.38–2.46 (1H, m), 2.90 (1H, t,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 3.08 (1H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3.80 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 4.02–4.07 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 8.36 (2H, s), 11.03 (1H, s), 12.21 (1H, brs).

例75：化合物番号75の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びイミノジ酢酸ジエチルを用いて例73と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.11 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.13 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.01 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.02 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, s), 4.27 (2H, s), 7.29 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.37 (2H, s), 10.98 (1H, s).

例76：化合物番号76の化合物の製造

原料として、2-{N,N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル}オキシ-5-クロロ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号75)を用いて例74と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.98 (2H, s), 4.18 (2H, s), 7.28 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=8.7, 2.$

7 Hz), 7.79 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.82 (1H, s), 8.35 (2H, s), 10.96 (1H, s), 12.75 (2H, br s).

例77：化合物番号77の化合物の製造

(1) 5-ブromo-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 8.43 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.37 (1H, s).

(2) 5-ブromo-2-(モルフォーリノカルボニル)オキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号77)

原料として、5-ブromo-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：87.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.59-3.70 (8H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.63 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.05 (2H, s), 8.99 (1H, s).

例78：化合物番号78の化合物の製造

(1) 5-[(1, 1-ジメチル)エチル]サリチル酸

5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.15 g, 12.1 mmol) の1, 4-ジオキサン (100 mL)、水 (40 mL) 溶液に、スルファミン酸 (1.76 g, 18.1 mmol)、リン酸一ナトリウム (7.

33 g, 47 mmol) を加えた。この混合物に、氷冷下、亜塩素酸ナトリウム (1.76 g, 15.5 mmol) の水溶液 (10 mL) を滴下し、1 時間攪拌した。次いでこの混合物に、亜硫酸ナトリウム (1.80 g, 14.3 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸を加え pH を 1 とした。1, 4-ジオキサンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末 (1.81 g, 77.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.26 (9H, s), 6.90 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.07 (1H, br s).

(2) 5-[(1, 1-ジメチル) エチル] エチル-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

原料として、5-[(1, 1-ジメチル) エチル] サリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 53.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1.30 (9H, s), 6.96 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s) 11.12 (1H, s).

(3) 5-[(1, 1-ジメチル) エチル] -2-[(モルフォーリノカルボニル) オキシ] -N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド  
(化合物番号 78)

原料として、5-[(1, 1-ジメチル) エチル] -2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例 71 と同様の操作を行い、標題化合物を得

た。

収率：95.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s) 3.60–3.67 (8H, m), 7.05 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.12 (2H, s), 9.02 (1H, s).

例79：化合物番号79の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.17 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ) 7.72–7.75 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.17 (2H, s), 8.35 (1H, s) 11.88 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸：「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)」, 1996年, 第44巻, 第4号, p. 734–745参照]

(2) 2-(モルフォーリノカルボニル)オキシ-5-トリフルオロメチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号79)

原料として、2-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.30–3.38 (2H, m), 3.48

-3.58 (6H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.01 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.4, 0.6$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.39 (2H, s), 11.14 (1H, s).

例80：化合物番号80の化合物の製造

(1) 4-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.05-7.08 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 8.45 (2H, s), 10.84 (1H, s) 11.64 (1H, br s).

(2) 4-クロロ-2-(モルフォーリノカルボニル)オキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号80)

原料として、4-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.1%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  3.56-3.68 (8H, m), 7.18 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 7.64 (1H, s), 7.67 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.08 (2H, s), 8.91 (1H, s).

例81：化合物番号81の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-ヨード-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例1(1)と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.86 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.84 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.41 (1H, s).

(2) 2-ヒドロキシ-5-フェニル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

2-ヒドロキシ-5-ヨード-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (200mg, 0.42mmol)、の1, 2-ジメトキシエタン (3mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルフォースフィン)パラジウム (16mg, 0.0014mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン (57mg, 0.47mmol)、1mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (1.3mL) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1  $\rightarrow$  3:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (109mg, 61.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.33-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.67-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.92 (1H, s), 11.41 (1H, s).

(3) 2-(モルフォーリノカルボニル)オキシ-5-フェニル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号81)

原料として、2-ヒドロキシ-5-フェニル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロ

リドを用いて例 7 1 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.30–3.39 (2H, m), 3.48–3.61 (6H, m), 7.39–7.45 (2H, m), 7.49–7.54 (2H, m), 7.76–7.79 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.90 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 11.05 (1H, s).

例 8 2：化合物番号 8 2 の化合物の製造

(1) 3-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフトアミド

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：46.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.36–7.41 (2H, m), 7.50–7.55 (1H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=0.6\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.51 (2H, s), 10.98 (1H, s), 11.05 (1H, s).

(2) 3-(モルフォーリノカルボニル)オキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフトアミド (化合物番号 8 2)

原料として、3-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフトアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例 7 1 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：81.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.42–3.65 (8H, m), 7.59–7.70 (2H, m), 7.82–7.87 (2H, m), 7.99 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, s),

8. 46 (2H, s), 11. 15 (1H, s).

例83：化合物番号83の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ナフトアミド

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：30. 2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7. 27 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 32-7. 38 (1H, m), 7. 45-7. 50 (1H, m), 7. 72 (1H, d,  $J=8. 5\text{ Hz}$ ), 7. 82-7. 93 (3H, m), 8. 50 (1H, s), 10. 28 (1H, s), 11. 07 (1H, br s).

(2) 2-(モルフォーリノカルボニル)オキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ナフトアミド (化合物番号83)

原料として、3-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ナフトアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：98. 0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3. 43-3. 67 (8H, m), 7. 25 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 54-7. 65 (2H, m), 7. 69 (1H, s), 7. 92 (1H, d, 7. 8, 2. 1Hz), 7. 98 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 8. 08 (1H, d, 8. 1, 1. 2Hz), 8. 20 (2H, s), 8. 92 (1H, s).

例84：化合物番号84の化合物の製造

(1) 5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)

ル) アニリンを用いて例 1 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.14 (1H, s), 12.39 (1H, s).

(2) 5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(モルフォーリンカルボニル)オキシ]ベンズアミド (化合物番号84)  
原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例 71 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 95.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.54-3.68 (8H, m), 7.14 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.35-7.39 (1H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, s), 8.87 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

例 85: 化合物番号85の化合物の製造

(1) 5-ブロモ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ),

8. 11 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8. 87 (1H, d,  $J=2.4$  Hz),  
11. 12 (1H, s), 12. 42 (1H, s).

(2) 5-ブロモ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]  
-2-[(モルフォーリノカルボニル)オキシ]ベンズアミド (化合物番号85)  
原料として、5-ブロモ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェ  
ニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルケ  
ロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68. 1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3. 30-3. 75, (8H, m), 7. 2  
9 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 67 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz),  
7. 78 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 7. 83 (1H, d,  
 $J=8.4$ ), 7. 91 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8. 04 (1H, d,  $J$   
 $=2.1$  Hz) 10. 39 (1H, s).

例86：化合物番号86の化合物の製造

(1) 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロ  
メチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメ  
チル)アニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71. 3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3. 99 (3H, s), 7. 03 (1H, d,  
 $J=9.0$  Hz), 7. 30 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 47-7. 51  
(1H, m), 7. 61 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8. 10 (1  
H, d,  $J=2.4$  Hz), 8. 82 (1H, d,  $J=2.1$  Hz) 11. 03 (1  
H, s), 12. 19 (1H, s).

(2) 5-ブロモ-N-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]  
-2-[(モルフォーリノカルボニル)オキシ]ベンズアミド (化合物番号86)  
原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2-メトキシ-5-(トリフ

ルオロメチル) フェニル] ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.52-3.65 (8H, m), 3.94 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.37-7.41 (1H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, s), 8.84 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

例87: 化合物番号87の化合物の製造

(1) 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, s), 7.57-7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, s), 11.56 (1H, s).

(2) 5-ブロモ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル]-2-[(モルフォーリンカルボニル) オキシ] ベンズアミド (化合物番号87)  
原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.56-3.66 (8H, m), 3.87 (3H, s), 6.92 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=2.$

7 Hz), 8.54 (1H, s).

例88：化合物番号88の化合物の製造

(1) 5-ブロモ-N-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.79 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.15 (1H, s), 12.42 (1H, s).

(2) 5-ブロモ-N-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(モルフォーリノカルボニル)オキシ]ベンズアミド (化合物番号88)

原料として、5-ブロモ-N-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：93.5%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  3.54-3.68 (8H, m), 7.08 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.65 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=8.7$  Hz).

例89：化合物番号89の化合物の製造

(1) 5-クロロ-N-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例

1 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.36–7.37 (1H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83–7.84 (3H, m), 10.56 (1H, s), 11.44 (1H, s).

(2) 5-クロロ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-[(モルフォーリンカルボニル) オキシ] ベンズアミド (化合物番号89)

原料として、5-クロロ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.33 (2H, s), 3.53 (6H, s), 7.34–7.37 (2H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.74–7.76 (3H, m), 10.74 (1H, s).

例90：化合物番号90の化合物の製造

(1) 5-ブロモ-N-{3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル}-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 1.30 (18H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, s), 11.98 (1H, s).

(2) 5-ブロモ-N-{3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル}

ー2ー [(モルフォーリノカルボニル) オキシ] ベンズアミド (化合物番号90)  
原料として、5-ブロモ-N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -2-ヒドロキシベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：93.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (18H, s), 3.54-3.64 (8H, m), 7.05 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, s).

例91：化合物番号91の化合物の製造

(1) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例1 (1) と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：3.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43-7.48 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 11.31 (1H, s).

(2) 5-クロロ-2- (モルフォーリノカルボニル) オキシ-N- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号91)

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：92.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.55-3.69 (8H, m), 7.12 (1

H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.41 (1H, s), 8.59 (1H, s).

#### 例92：化合物番号92の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン [ $\alpha$ -ブロモ-ジピバロイルメタン]

2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン (ジピバロイルメタン; 1.00 g, 5.42 mmol) の四塩化炭素 (10 mL) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (965.8 mg, 5.42 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過して除去し、濾液を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (1.42 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s).

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール

4-ブロモ-2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン ( $\alpha$ -ブロモ-ジピバロイルメタン; 1.42 g, 5.40 mmol)、チオウレア (451.8 mg, 5.94 mmol)、エタノール (15 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメタン/ $n$ -ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色結晶 (1.23 g, 94.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド

5-クロロサリチル酸 (143.6 mg, 0.83 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール (200.0 mg, 0.83 mmol)、三塩化リン (40  $\mu$ L, 0.46 mmol)、クロロベンゼン (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (159.1 mg, 48.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.52 (2H, br).

(4) 5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} -2-[(モルフォーリノカルボニル) オキシ] ベンズアミド (化合物番号92)

原料として、5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-[(2, 2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：93.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.33 (9H, s), 3.60 (2H, br s), 3.75 (2H, br s), 3.83 (4H, br s), 7.21 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.78 (1H, br s).

例93：化合物番号93の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド 1ナトリウム塩 (例43(1)の化合物; 203 mg, 0.50 mmol)、沃化メチル (85 mg, 0.60 mmol)、N, N-ジメチルフォルムアミド (5 mL) の混合物を60℃で2時間加熱した。溶媒を減圧留

去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して、標題化合物の白色結晶（156.9mg, 79.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.25 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.43 (2H, s), 10.83 (1H, s).

#### 例94：化合物番号94の化合物の製造

原料として、5-[(1,1-ジメチル)エチル]-2-メトキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.29 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.70 (1H, s).

#### 例95：化合物番号95の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 1ナトリウム塩(例43(1)の化合物)、及び沃化エチルを用いて例93と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：70.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.34 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.16 (4H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.40 (2H, s), 10.80 (1H, s).

#### 例96：化合物番号96の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェ

ニル] ベンズアミド (例1 (1) の化合物; 0.20 g, 0.52 mmol) の N, N-ジメチルフォルムアミド (4 mL) 溶液に、イソプロピルブロミド (60  $\mu$ L, 0.64 mmol)、炭酸カリウム (143.7 mg, 1.04 mmol) を加え、60°Cで60時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (164.9 mg, 74.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.85 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 8.14 (2H, s), 8.26 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.47 (1H, s).

#### 例97: 化合物番号97の化合物の製造

60%水素化ナトリウム (41.6 mg, 1.04 mmol) の N, N-ジメチルフォルムアミド (1 mL) 懸濁液に、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例1 (1) の化合物; 0.20 g, 0.52 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を加え、室温で10分間攪拌した。次いで、クロロメチルメチルエーテル (50  $\mu$ L, 0.65 mmol) を加え、さらに室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1 $\rightarrow$ 3:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (44.5 mg, 20.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.38 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.31 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.41 (2H, s), 10.93 (1H, s).

## 例 98 : 化合物番号 98 の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 1ナトリウム塩(例 43 (1) の化合物; 406 mg, 1.00 mmol)、酢酸 ブロモメチルエステル(184 mg, 1.20 mmol)、沃化ナトリウム(30 mg, 0.20 mmol)、N,N-ジメチルフォルムアミド(5 mL)の混合物を、アルゴン雰囲気下、50℃で1時間加熱した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標題化合物の白色結晶(281.3 mg, 61.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.05 (3H, s), 5.82 (2H, s), 7.40 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.85 (1H, s), 8.38 (2H, s), 10.88 (1H, s).

## 例 99 : 化合物番号 99 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 1ナトリウム塩(例 43 (1) の化合物)、及びピバリン酸 クロロメチルエステルを用いて例 98 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 71.3%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.13 (9H, s), 5.97 (2H, s), 7.17 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.64 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.32 (2H, s), 9.84 (1H, s).

## 例 100 : 化合物番号 100 の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例 1 (1) の化合物; 0.2 g, 0.5 mmol)、炭酸 1-クロロエチル エチルエステル(119 mg, 0.8 mmol)、カリウム t

tert-ブトキシド (88 mg, 0.5 mmol)、18-クラウン-6 (触媒量) のアセトニトリル (8 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下、60°Cで8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (56 mg, 21.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.85 (3H, d, J=5.4 Hz), 4.01-4.27 (2H, m), 6.50 (1H, q, J=5.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.64 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.19 (2H, s), 9.83 (1H, br s).

例101：化合物番号101の化合物の製造

(1) 1-[(クロロメトキシ) カルボニル] ピペリジン

クロロギ酸 クロロメチルエステル (645 mg, 5 mmol) のn-ヘキサン (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°Cでピペリジン (1.06 g, 12.5 mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物をヘキサンで希釈し、1規定塩酸 (20 mL)、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の無色油状物 (796 mg, 89.6%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.54-1.63 (6H, m), 3.43-3.47 (4H, m), 5.80 (2H, s).

(2) 5-クロロ-2-[(ピペリジノカルボニル) オキシ]メトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号101) 原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド 1ナトリウム塩 (例43(1)の化合物)、及び1-[(クロロメトキシ) カルボニル] ピペリジンを用いて例98と同様の操作

を行い、標題化合物を得た。

収率：86.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38–1.58 (6H, m), 3.34 (4H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 5.93 (2H, s), 7.12 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.41 (2H, s), 10.07 (1H, s).

例102：化合物番号102の化合物の製造

(1) 4-[(クロロメトキシ)カルボニル]モルフォーリン

原料として、クロロギ酸 クロロメチルエステル、及びモルフォーリンを用いて例101 (1) と同様の操作を行い、標題化合物の粗生成物を得、精製することなく次反応に用いた。

(2) 5-クロロ-2-[(モルフォーリノカルボニル)オキシ]メトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号102)

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシー-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 1ナトリウム塩 (例43 (1) の化合物)、及び4-[(クロロメトキシ)カルボニル]モルフォーリンを用いて例98と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.40–3.42 (4H, m), 3.55–3.58 (4H, m), 5.95 (2H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 10.00 (1H, s).

例103：化合物番号103の化合物の製造

(1) 1-[(クロロメトキシ)カルボニル]イソニペコチン酸エチル

原料として、クロロギ酸 クロロメチルエステル、及びイソニペコチン酸エチルを用いて例101(1)と同様の操作を行い、標題化合物の粗生成物を得、精製することなく次反応に用いた。

(2) 5-クロロ-2-([4-(エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イル]カルボニル) オキシ) メトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号103)

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド 1ナトリウム塩 (例43(1)の化合物)、及び1-[(クロロメトキシ) カルボニル] イソニペコチン酸エチルを用いて例98と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.49-1.61 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.81-2.98 (2H, m), 3.87-3.98 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.89 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.98 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.39 (2H, s), 10.03 (1H, s).

例104: 化合物番号104の化合物の製造

5-クロロ-2-([4-(エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イル]カルボニル) オキシ) メトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号103; 149mg, 0.25mmol) のメタノール (5mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.25mL, 0.5mmol) を加え、50℃で30分撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、析出した固体を濾取、水洗後、酢酸エチル/ $n$ -ヘキサンから再結晶して、標題化合物の白色結晶 (76.0mg, 53.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.28-1.39 (2H, m), 1.75

(2H, d,  $J=12.3$  Hz), 2.36–2.41 (1H, m), 2.78–2.95 (2H, m), 3.80 (2H, d,  $J=13.5$  Hz), 5.83 (2H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.39 (2H, s), 10.80 (1H, s).

例105：化合物番号105の化合物の製造

(1) N-[(クロロメトキシ)カルボニル]イミノジ酢酸ジエチル

原料として、クロロギ酸 クロロメチルエステル、及びイミノジ酢酸ジエチルを用いて例101(1)と同様の操作を行い、標題化合物の粗生成物を得、精製することなく次反応に用いた。

(2) 2-({N, N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル}オキシ)メトキシ-5-クロロ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号105)

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 1ナトリウム塩 (例43(1)の化合物)、及びN-[(クロロメトキシ)カルボニル]イミノジ酢酸ジエチルを用いて例98と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.20 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.99 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.01 (2H, s), 4.07 (2H, s), 4.08 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.97 (2H, s), 7.10 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.61 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.37 (2H, s), 9.82 (1H, s).

例106：化合物番号106の化合物の製造

原料として、2-({N, N-ビス[(エトキシカルボニル)メチル]カルバモイル}オキシ)メトキシ-5-クロロ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)

フェニル] ベンズアミド (化合物番号 105) を用いて例 104 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：98.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.96 (2H, s), 4.02 (2H, s), 5.84 (2H, s), 7.34 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.40 (2H, s), 10.77 (1H, s), 12.77 (2H, br s).

例 107: 化合物番号 107 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド 1 ナトリウム塩 (例 43 (1) の化合物)、及び 2-ブロモエタノールを用いて例 98 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：69.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.10 (1H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 4.18-4.22 (2H, m), 4.33 (2H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 8.21 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.35 (2H, s), 10.54 (1H, s).

例 108: 化合物番号 108 の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例 1 (1) の化合物; 600 mg, 1.6 mmol)、炭酸カリウム (1.10 g, 8.0 mmol)、クロロ酢酸エチル (383 mg, 3.2 mmol)、アセトン (10 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、1 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル (15 mL) で希釈した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:

1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (427mg, 58.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.79 (2H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.52 (2H, s), 10.88 (1H, brs).

#### 例109: 化合物番号110の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びクロロ酢酸ベンジルを用いて例108と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 30.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.82 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.84 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.38-7.41 (6H, m), 7.63 (1H, brs), 8.28 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.54 (2H, s), 10.86 (1H, brs).

#### 例110: 化合物番号109の化合物の製造

2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]メトキシ-5-クロロ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号110; 430mg, 0.8mmol)のメタノール/水(5mL+5mL)混合溶液に水酸化ナトリウム(66.7mg, 1.6mmol)を加え、60℃で40分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル(15mL)で希釈した。酢酸エチル溶液を2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色粉末(310mg, 86.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.95 (2H, s), 7.28 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{Hz}$ ), 7.85

(1H, br s), 7.90 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.53 (2H, s), 11.12 (1H, s).

例111：化合物番号111の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド 1ナトリウム塩(例43(1)の化合物)、及びN-(クロロメチル)フタルイミドを用いて98と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.94 (2H, s), 7.36 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.62 (1H, s), 7.78-7.85 (2H, m), 7.90-7.96 (2H, m), 8.17 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.37 (2H, s), 9.90 (1H, s).

例112：化合物番号112の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及び2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミドを用いて108と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：26.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.99 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.92 (1H, ddd,  $J=10.2, 5.4, 2.4$  Hz), 4.11-4.16 (1H, m), 4.33 (1H, dd,  $J=12.6, 5.7$  Hz), 5.15-5.21 (1H, m), 5.30-5.40 (3H, m), 7.08 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.26 (2H, s), 9.27 (1H, s).

例113：化合物番号113の化合物の製造

本化合物は、市販化合物である。

販売元：MAYBRIDGE社

カタログコード番号：RDR03099

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.67 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2$  Hz), 7.99 (1H, dd,  $J=9.9, 2.7$  Hz), 8.01 (1H, s), 8.27 (2H, s), 8.35 (1H, s).

例114：化合物番号114の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 0.2g, 0.5mmol)及びトリエチルアミン(0.5mL)のジクロロメタン(8mL)溶液に、氷冷、アルゴン雰囲気下、コハク酸ジクロリド(121mg, 0.8mmol)を加え、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製して、標題化合物の淡黄色粉末(161mg, 66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.25 (1H, dt,  $J=13.5, 10.0$  Hz), 2.55 (1H, ddd,  $J=18.0, 10.0, 1.8$  Hz), 2.75 (1H, ddd,  $J=13.5, 9.3, 2.4$  Hz), 2.99 (1H, dt,  $J=18.9, 9.3$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.88 (2H, s), 8.00 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.01 (1H, s).

例115：化合物番号115の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物)、及びジクロロ酢酸メチル、溶媒としてアセトニトリルを用いて例108と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率79.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.77 (3H, s), 5.99 (1H, s),

7. 11 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7. 87 (1H, s), 7. 95 (2H, s), 7. 99 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

例116：化合物番号116の化合物の製造

原料として、6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-1, 3-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸 メチルエステル(化合物番号115)を用いて例110と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89. 4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6. 02 (1H, s), 7. 12 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7. 87 (1H, br), 7. 95 (2H, s), 7. 99 (1H, brs).

例117：化合物番号117の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、無水メタノール(2. 0 mL)に金属ナトリウム(1. 2 mg)を加え、室温で攪拌、溶解した。この溶液に、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例1(1)の化合物; 200 mg, 0. 521 mmol)を加え、さらにアセチレンジカルボン酸ジメチル(81 mg, 0. 573 mmol)を40分かけて滴下、次いで室温で48時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加えてテトラヒドロフランで抽出した。テトラヒドロフラン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(141 mg, 51. 5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3. 14 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 3. 25 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 3. 39 (3H, s), 3. 79 (3H, s), 7. 05 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7. 93 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7. 94 (2H, s).

## 例118：化合物番号118の化合物の製造

(1) 5-クロロ-N-[5-(1,1-ジメチル)プロピル-2-フェノキシフェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(1,1-ジメチル)プロピル-2-フェノキシアニリンを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.69 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 1.29 (6H, s), 1.64 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, dd,  $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dt,  $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dt,  $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.31-7.40 (4H, m), 8.42 (1H, dd,  $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, br. s) 11.94 (1H, s).

(2) 6-クロロ-3-[5-(1,1-ジメチル)プロピル-2-フェノキシフェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-2,4-ジオン (化合物番号118)

5-クロロ-N-[5-(1,1-ジメチル)プロピル-2-フェノキシフェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (99 mg, 0.24 mmol)、クロロギ酸エチル (25  $\mu\text{L}$ , 0.26 mmol)、ピリジン (1 mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10:1) で精製して、標題化合物の白色固体 (46 mg, 43.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.65 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.24 (6H, s), 1.59 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.96 (3H, m), 7.18-7.29 (4H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dt,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,

$J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$ ),  $8.06$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ).

例119：化合物番号119の化合物の製造

原料として、 $N$ -(4-ビフェニル)-2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $3.29-3.38$  ( $2\text{H}$ ,  $m$ ),  $3.48-3.58$  ( $6\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.31-7.37$  ( $1\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.44-7.49$  ( $2\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.57$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ),  $7.67-7.71$  ( $4\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.79$  ( $2\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ),  $7.95$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J = 9.0, 2.4 \text{ Hz}$ ),  $8.02$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ ),  $10.60$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ).

[ $N$ -(4-ビフェニル)-2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド：国際公開第99/65449号パンフレット参照]

例120：化合物番号120の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ- $N$ -[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例91(1)の化合物)、及び亜リン酸ジベンジルを用いて例50と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $5.14$  ( $2\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ),  $5.15$  ( $2\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ),  $7.29-7.35$  ( $10\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.43$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J = 8.7, 0.9 \text{ Hz}$ ),  $7.64$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.74$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ ),  $7.91$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ),  $8.05$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ),  $8.09$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ),  $10.61$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ).

例121：化合物番号121の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-(ジベンジルフォースフォーノ)オキシ- $N$ -[2,

5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号120)を用いて例51と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：95.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.63–7.68 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 10.38 (1H, s).

例122：化合物番号122の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-フォースフォーノオキシ-N-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号121)を用いて例52と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：93.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.40 (1H, dd,  $J=8.7, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 11.95 (1H, s).

例123：化合物番号123の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(例84(1)の化合物)、及び亜リン酸ジベンジルを用いて例50と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：99.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.13 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 5.14 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.27–7.33 (10H, m), 7.43 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.61–7.66 (2H, m), 7.77–7.80 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.43 (1H, s).

例124：化合物番号124の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェ

ニル] - 2 - [(ジベンジルフォースフォーノ) オキシ] ベンズアミド (化合物番号 123) を用いて例 51 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 95.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.52 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.1, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.79-7.82 (2H, m), 8.44 (1H, s), 10.31 (1H, s).

例 125: 化合物番号 125 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - (フォースフォーノオキシ) ベンズアミド (化合物番号 124) を用いて例 52 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.48 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.69-7.72 (2H, m), 8.36 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 11.70 (1H, s).

例 126: 化合物番号 126 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-{4-[(1,1-ジメチル) エチル] - 5-[(2,2-ジメチル) プロピオニル] チアゾール-2-イル} - 2-ヒドロキシベンズアミド (例 92 (3) の化合物)、及び亜リン酸ジベンジルを用いて例 50 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 100.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.21 (9H, s), 1.25 (9H, s), 5.09 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 5.11 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.23-7.38 (11H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=2.7, 0.9\text{ Hz}$ ), 13.00 (1H, s).

## 例 1 2 7 : 化合物番号 1 2 7 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-(ジベンジルフォースフォーノ)オキシ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド(化合物番号 1 2 6)を用いて例 5 1 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 98.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.26 (9H, s), 1.28 (9H, s), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## 例 1 2 8 : 化合物番号 1 2 8 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-(フォースフォーノオキシ)ベンズアミド(化合物番号 1 2 7)を用いて例 5 2 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 35.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.26 (9H, s), 1.27 (9H, s), 7.37 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## 例 1 2 9 : 化合物番号 1 2 9 の化合物の製造

(1) 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 (1) と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 24.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ) 8.11 (1H, d,  $J=2.7$

H z), 8.74 (1H, s), 11.02 (1H, s), 12.34 (1H, s).

(2) 5-ブロモ-2-(モルフォーリノカルボニル) オキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号129)

原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.55-3.68 (8H, m), 7.06 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, s), 8.60 (1H, s).

例130: 化合物番号130の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

サリチル酸 (6.90 g, 50 mmol)、2, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリン (11.46 g, 50 mmol)、三塩化りん (2.18 ml, 25 mmol)、クロロベンゼン (150 ml) の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで洗浄して、標題化合物の白色固体 (8.4 g, 47.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.00-7.06 (2H, m), 7.48 (1H, dt,  $J=1.5, 7.5\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.01-8.08 (2H, m), 8.79 (1H, s), 11.09 (1H, s), 12.03 (1H, s).

(2) 3, 5-ジブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

2-ヒドロキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (175 mg, 0.5 mmol) の四塩化炭素 (5 mL) 溶液に、鉄 (3 mg, 0.05 mmol)、臭素 (129  $\mu$ l, 2.5 mmol) を加え、50°C で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (184.2 mg, 72.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.92–7.98 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.27–8.32 (1H, m), 11.31 (1H, s).

(3) 3, 5-ジブromo-2-(モルフォーリノカルボニル)オキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号130)  
3, 5-ジブromo-2-ヒドロキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 70.6%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ - $d_6$ ):  $\delta$  3.54–3.77 (8H, m), 7.58 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.54 (2H, br s).

例131: 化合物番号131の化合物の製造

例130(1)のn-ヘキサン洗液から標題化合物の白色固体 (211.7 mg, 0.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.46–7.60 (3H, m), 7.67–7.72 (1H, m), 7.80–7.84 (2H, m), 7.88–7.91 (1H,

m), 7.97 (1H, dd,  $J=1.2, 8.1$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J=8.1$  Hz), 10.23 (1H, s), 10.52 (1H, s).

例132: 化合物番号132の化合物の製造

2-ヒドロキシ-N-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例130(1)の化合物)、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.57-3.71 (8H, m), 7.18 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.37 (1H, dt,  $J=7.8, 1.2$  Hz), 7.53-7.59 (2H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=1.5, 7.8$  Hz), 8.42 (1H, br s), 8.68 (1H, s).

例133: 化合物番号133の化合物の製造

(1) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゾトリフルオライドを用いて例1(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s) 6.81 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.97-7.02 (3H, m), 7.08 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 11.76 (1H, s).

(2) 5-クロロ-N-[2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(モルフォーリンカルボニル)オキシ]ベンズアミド(化合物番号133)

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(4-メトキシフェノキ

シ) -5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率60.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.37-3.41 (2H, m), 3.62 (6H, s), 3.83 (3H, s), 6.78 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.93-7.03 (4H, m), 7.11 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.24-7.28 (1H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.90-8.93 (2H, m).

例134: 化合物番号134の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(例85(1)の化合物)、及び亜リン酸ジベンジルを用いて例50と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.11 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 5.13 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.23-7.39 (11H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.74-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, m), 8.19 (1H, m), 10.45 (1H, s).

例135: 化合物番号135の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(ジベンジルフォースフォーノ)オキシ]ベンズアミド(化合物番号134)を用いて例51と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.46 (1H, dd,  $J=9.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.61, (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 10.

2.7 (1H, s).

例136：化合物番号136の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(フォスフォノオキシ)ベンズアミド(化合物番号135)を用いて例52と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：100.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 11.96 (1H, s).

例137：化合物番号137の化合物の製造

原料として、5-[(1,1-ジメチル)エチル]-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例78(1)の化合物)、及び亜リン酸ジベンジルを用いて例50と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 5.09 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 5.10 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.22-7.36 (11H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 8.39 (2H, s), 11.05 (1H, s).

例138：化合物番号138の化合物の製造

原料として、2-(ジベンジルフォスフォノ)オキシ-5-[(1,1-ジメチル)エチル]-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号137)を用いて例51と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：100.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.31 (9H, s), 7.32 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.58–7.63 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.43 (2H, s), 11.11 (1H, s).

例139：化合物番号139の化合物の製造

原料として、5-[(1,1-ジメチル)エチル]-2-フォースフォーノオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号138)を用いて例52と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.29 (9H, s), 7.23 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, s), 8.55 (2H, s), 13.47 (1H, s).

例140：化合物番号140の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例129(1)の化合物)、及び亜リン酸ジベンジルを用いて例50と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.14 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 5.15 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.26–7.39 (11H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, s), 10.61 (1H, s).

例141：化合物番号141の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-(ジベンジルフォースフォーノ)オキシ-N-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号140)を用いて例51と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.41 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.75–7.79 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 10.42 (1H, s).

例142：化合物番号142の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-フォースフォーノオキシ-N-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号141)を用いて例52と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.32 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 12.44 (1H, s).

例143：化合物番号143の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-N-{3,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]フェニル}-2-ヒドロキシベンズアミド(例90(1)の化合物)、及び亜リン酸ジベンジルを用いて例50と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.23 (18H, s), 5.08 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 5.10 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.16–7.34 (12H, m), 7.65 (2H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.82–7.83 (1H, m), 10.43 (1H, s).

例144：化合物番号144の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-(ジベンジルフォースフォーノ)オキシ-N-{3,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]フェニル}ベンズアミド(化合物番号143)を用いて例51と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.28 (18H, s), 7.15 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=8.7, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=2.7, 0.6\text{ Hz}$ ), 10.31 (1H, s).

例145：化合物番号145の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-N-〔3,5-ビス〔(1,1-ジメチル)エチル〕フェニル〕-2-(フォースフォーノオキシ)ベンズアミド(化合物番号144)を用いて例52と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.28 (18H, s), 7.11 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, dd,  $J=8.7, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 12.00 (1H, s).

例146：化合物番号146の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-(3-チエニル)-N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕ベンズアミド

原料として、2-ヒドロキシ-5-ヨード-N-〔3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕ベンズアミド(例81(1)の化合物)、及び3-チオフェンボロン酸を用いて例81(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=4.8, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.81-7.84 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.90 (1H, s), 11.33 (1H, s).

(2) 2-(モルフォーリノカルボニル) オキシ-5-(3-チエニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 146)

原料として、2-ヒドロキシ-5-(3-チエニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例 71 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：92.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.58-3.72 (8H, m), 7.05 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=4.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=5.1, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=3.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.60-7.64 (2H, m), 7.89 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.09 (2H, s), 9.15 (1H, s).

例 147: 化合物番号 147 の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例 87 (1) の化合物)、及び亜リン酸ジベンジルを用いて例 50 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.78 (3H, s), 5.09 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 5.10 (2H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 7.23-7.36 (11H, m), 7.56 (1H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 10.84 (1H, s).

例 148: 化合物番号 148 の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-(ジベンジルフオースフォーノ) オキシ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 147) を用いて例 51 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：98.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.83 (3H, s), 7.00 (1H, s),

7. 37 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 57 (1H, s), 7. 71-7. 77 (3H, m), 10. 80 (1H, s).

例149: 化合物番号149の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-N-[3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(フォースフォーノオキシ)ベンズアミド(化合物番号148)を用いて例52と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 98. 6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3. 82 (3H, s), 6. 95 (1H, s), 7. 26 (1H, d, J=8. 7Hz), 7. 61 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4Hz), 7. 70 (1H, s), 7. 74 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 86 (1H, s), 12. 62 (1H, brs).

例150: 化合物番号150の化合物の製造

(1) 2-ヒドロキシ-5-フェニルエテニル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

2-ヒドロキシ-5-ヨード-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例81(1)の化合物; 475mg, 1mmol)、スチレン(130mg, 1. 25mmol)、酢酸パラジウム(4. 5mg, 0. 02mmol)、トリス(オルト-トリル)ホスフィン(12. 2mg, 0. 04mmol)、ジイソプロピルアミン(388mg, 3mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:イソプロピルエーテル=2:1 $\rightarrow$ 1:1)で精製して、標題化合物の淡黄色固体(173mg, 38. 3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7. 04 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 20-7. 29 (3H, m), 7. 38 (2H, t, J=7. 5Hz), 7. 59 (2H, d, J=7. 5Hz), 7. 72 (1H, dd, J=8. 4, 2. 1Hz),

7. 8 6 (1H, s), 8. 0 7 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8. 4 9 (2H, s), 10. 8 9 (1H, s), 11. 3 3 (1H, br s).

(2) 2- (モルフォーリノカルボニル) オキシ-5-フェニルエテニル-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号 150)

原料として、2-ヒドロキシ-5-フェニルエテニル-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド、及びモルフォーリン-4-カルボニルクロリドを用いて例71と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：99. 5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3. 6 1-3. 6 9 (8H, m), 7. 0 8-7. 1 2 (3H, m), 7. 3 2 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7. 3 6-7. 4 1 (2H, m), 7. 5 1-7. 5 3 (2H, m), 7. 5 9 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 7. 6 5 (1H, s), 7. 8 7 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8. 1 1 (2H, s), 9. 0 5 (1H, s).

例151：化合物番号151の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-フェニルエテニル-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (例150 (1) の化合物)、及び亜リン酸ジベンジルを用いて例50と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：82. 0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5. 1 2 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 5. 1 3 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 7. 2 5-7. 4 3 (16H, m), 7. 6 3 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 7. 7 8-7. 8 2 (2H, m), 7. 9 6 (1H, s), 8. 4 0 (2H, s), 11. 1 7 (1H, s).

試験例：NF- $\kappa$ B活性化阻害測定

NF- $\kappa$ B活性化阻害作用をHillらの方法 (「セル (Cell)」, (米国), 1993年, 第73巻, 第2号, p. 395-406参照。) を参考にして実施した。NF- $\kappa$ B 結合配列 (TGGGGACTTTCCGC) を5個連結 (タンデムに) したオリゴヌクレ

オチドをフォータルルシフェラーゼ遺伝子 (Luc) の上流に組み込んだプラスミド (pNF $\kappa$ B-Luc Reporter Plasmid: STRATAGENE 社製) をトランスフェクション試薬 (Effectene, QIAGEN 社製) を用いてヒト肝癌由来細胞株 HepG2 に QIAGEN 社のプロトコールに従いトランスフェクトして、6~24 時間培養した。その後、被検化合物の存在下又は非存在下で、TNF- $\alpha$  (40 ng/ml) を加えて 4 時間培養した後、細胞内ノールシフェラーゼ活性をピッカジーン LT (東洋インキ社製) 及び化学発光測定装置、(SPECTRAFLUORPLUS、TECAN 社製) を用いて測定した。被検化合物非存在下におけるルシフェラーゼ活性値に対しての比率で阻害率を求めた。被検化合物 10  $\mu$ g/ml 及び 1  $\mu$ g/ml 存在下における NF- $\kappa$ B 活性阻害率を下記の表に示す。

化合物番号	NF- $\kappa$ B 活性化阻害率 (%)	
	薬物濃度 10 $\mu$ g/mL	薬物濃度 1 $\mu$ g/mL
1	95.8	94.9
2	98.6	97.9
3	98.4	96.1
4	97.5	94.2
5	98.0	96.1
6	98.1	94.4
7	98.8	93.9
8	97.9	95.0
9	97.3	94.6
10	97.4	95.3
11	99.2	97.3
12	97.5	95.5
13	98.7	96.6
14	99.4	98.9

15	99. 1	97. 9
16	98. 4	96. 6
17	96. 8	97. 0
18	98. 1	95. 4
19	98. 8	97. 9
20	98. 1	94. 8
21	98. 7	96. 7
22	98. 7	35. 3
23	97. 3	19. 8
24	96. 8	96. 3
25	97. 2	93. 4
26	98. 9	97. 8
27	99. 2	95. 8
28	98. 4	96. 4
29	97. 5	90. 2
30	97. 0	96. 4
31	97. 2	97. 2
32	98. 8	98. 0
33	98. 6	96. 6
34	99. 5	51. 9
35	98. 3	96. 9
36	98. 7	97. 8
37	98. 1	96. 6
38	98. 6	97. 8
39	98. 4	96. 7
40	97. 5	96. 2

4 1	9 9 . 1	9 1 . 4
4 2	9 6 . 9	9 2 . 7
4 3	9 7 . 6	9 4 . 9
4 4	9 8 . 6	8 5 . 9
4 5	9 5 . 4	8 4 . 7
4 6	9 6 . 3	8 9 . 5
4 7	9 2 . 5	8 4 . 7
4 8	9 0 . 4	3 7 . 9
4 9	9 9 . 0	8 0 . 1
5 0	9 7 . 1	9 0 . 7
5 1	9 6 . 6	8 9 . 7
5 2	9 6 . 5	7 6 . 3
5 3	9 2 . 0	2 1 . 5
5 4	9 8 . 0	9 6 . 0
5 5	9 9 . 1	9 7 . 1
5 6	9 8 . 9	9 6 . 8
5 7	9 7 . 2	9 5 . 4
5 8	9 8 . 8	9 7 . 9
5 9	9 7 . 8	9 6 . 2
6 0	9 8 . 9	9 7 . 7
6 1	9 9 . 2	9 8 . 6
6 2	9 7 . 8	9 6 . 8
6 3	9 8 . 2	9 7 . 1
6 4	9 7 . 5	9 6 . 3
6 5	9 7 . 3	9 5 . 8
6 6	4 1 . 4	1 2 . 2

68	47.4	53.0
69	18.7	29.7
70	89.6	48.1
71	78.0	70.6
72	35.2	39.4
74	58.1	56.2
75	94.9	94.3
76	98.2	98.9
77	31.0	69.7
79	70.2	88.1
80	68.4	91.4
81	29.2	26.4
83	18.0	23.5
85	29.8	21.4
86	11.9	23.4
87	55.4	29.7
89	35.9	48.3
92	93.9	86.3
93	24.0	44.3
94	51.7	56.1
95	71.4	31.3
96	96.1	54.1
97	94.4	21.6
98	96.6	94.9
99	94.7	92.3
100	98.5	96.1

1 0 1	4 2 . 8	4 1 . 0
1 0 2	7 0 . 0	3 9 . 1
1 0 3	4 5 . 9	4 0 . 4
1 0 4	5 8 . 8	4 8 . 4
1 0 5	5 6 . 0	7 1 . 8
1 0 6	8 3 . 5	6 1 . 0
1 0 7	5 2 . 1	4 7 . 4
1 0 9	9 5 . 9	2 1 . 0
1 1 0	3 9 . 2	3 8 . 5
1 1 1	9 6 . 0	9 4 . 3
1 1 2	4 9 . 5	4 7 . 2
1 1 3	9 7 . 9	9 6 . 8
1 1 4	9 8 . 5	9 7 . 2
1 1 5	9 2 . 2	4 1 . 8
1 1 6	2 0 . 1	3 5 . 1
1 1 7	5 6 . 7	3 4 . 8
1 1 8	9 7 . 4	9 4 . 0
1 1 9	> 9 9 . 9	> 9 9 . 9
1 2 2	> 9 9 . 9	> 9 9 . 9
1 2 5	> 9 9 . 9	> 9 9 . 9
1 2 8	> 9 9 . 9	> 9 9 . 9
1 3 0	N . T .	1 8 . 9
1 3 1	N . T .	> 9 9 . 9
1 3 2	N . T .	3 2 . 3
1 3 3	1 2 . 5	N . T .
1 3 6	N . T .	> 9 9 . 9

1 3 9	N. T.	6 4. 3
1 4 2	N. T.	> 9 9. 9
1 4 5	N. T.	9 3. 1
1 4 9	N. T.	> 9 9. 9

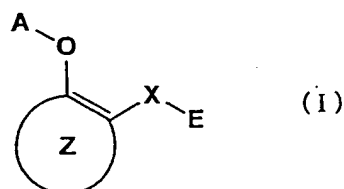
N. T. : 試験せず

#### 産業上の利用可能性

本発明の医薬は転写因子NF- $\kappa$ Bの活性化阻害作用を有し、さらに炎症性サイトカインの産生遊離抑制作用を有するので、NF- $\kappa$ B活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 下記一般式 (I) :



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

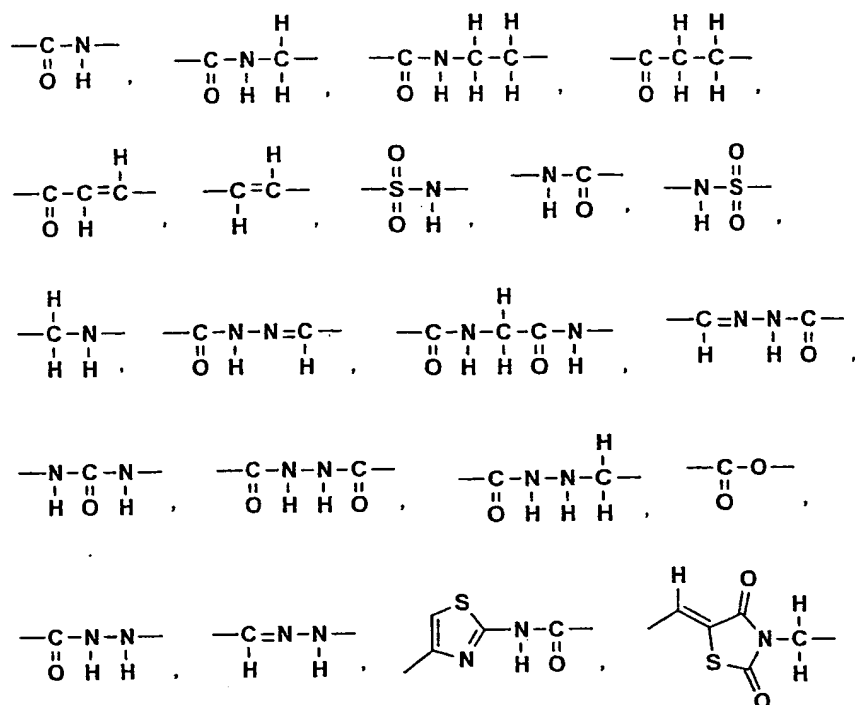
Aは、置換基を有していてもよいアシル基（ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く）、又は置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表すか、あるいは連結基Xと結合して置換基を有していてもよい環構造を形成し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Zは、式 $-O-A$ （式中、Aは上記定義と同義である）及び式 $-X-E$ （式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式 $-O-A$ （式中、Aは上記定義と同義である）及び式 $-X-E$ （式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含み、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する医薬。

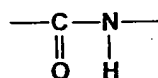
2. Xが、下記連結基群 $\alpha$ より選択される基（該基は置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項に記載の医薬。

[連結基群 $\alpha$ ] 下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

3. X が、下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する) で表される基 (該基は置換基を有していてもよい) である請求の範囲第 1 項に記載の医薬。

4. A が、下記置換基群 ω：

[置換基群 ω] 置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環-カルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素-オキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素-スルフォーニル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいスルフォー基、置換基を有していてもよいフォースフォーノ基、及び置換基を有していてもよいカルバモイル基

より選択される基 (ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く) である請求の範囲第 1 項ないし第 3 項のいずれか 1 項に記載の医薬。

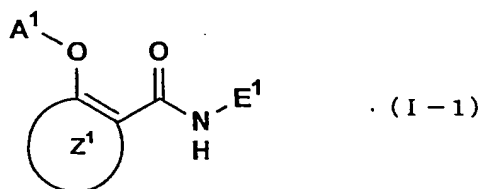
5. 環Zが、 $C_6 \sim C_{10}$ のアレーン（該アレーンは、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の医薬。
6. 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第5項に記載の医薬。
7. 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である請求の範囲第6項に記載の医薬。
8. 環Zが、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である請求の範囲第7項に記載の医薬。
9. Eが、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、又は置換基を有していてもよい5員のヘテロアリール基である請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか1項に記載の医薬。
10. Eが、置換基を有していてもよいフェニル基である請求の範囲第9項に記載の医薬。
11. Eが、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である請求の範囲第10項に記載の医薬。
12. Eが、置換基を有していてもよいチアゾリル基である請求の範囲第9項に記載の医薬。
13. 下記物質群δより選択される1又は2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤

である請求の範囲第1項ないし第12項のいずれか1項に記載の医薬。

〔物質群δ〕腫瘍壊死因子 (TNF)、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-6、インターロイキン-8、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロンβ、細胞接着因子である ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラス I、主要組織適合抗原系クラス II、β2-ミクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIVの遺伝子由来の転写産物、HTLV-1の遺伝子由来の転写産物、シミアンウィリールス40の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウィリールスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウィリールスの遺伝子由来の転写産物

14. 炎症性メディエーター産生遊離抑制剤又は免疫抑制剤である請求の範囲第1項ないし第12項のいずれか1項に記載の医薬。

15. 下記一般式 (I-1) :



(式中、

A<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいアシル基 (ただし、無置換のアセチル基及び無置換のアクリロイル基を除く)、又は置換基を有していてもよいアシルーオキシ-メチレン基を表し、

E<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Z<sup>1</sup>は、式-O-A<sup>1</sup> (式中、A<sup>1</sup>は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E<sup>1</sup> (式中、E<sup>1</sup>は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A<sup>1</sup> (式中、A<sup>1</sup>は上記定義と同義である) 及び式-CONH-E<sup>1</sup> (式中、E<sup>1</sup>は上記定義と同義である) で表される基

の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す) で表される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

16.  $A^1$  が、N, N-ジ置換カルバモイル基 (該カルバモイル基の2つの置換基は一緒になって、結合している窒素原子とともに、置換基を有していてもよい含窒素ヘテロ環式基を形成してもよい) である請求の範囲第15項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

17.  $A^1$  が、(モルフォーリン-4-イル) カルボニル基である請求の範囲第16項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

18.  $A^1$  が、置換基を有していてもよいフォースフォーノ基である請求の範囲第15項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

19. 環  $Z^1$  が、式  $-O-A^1$  (式中、 $A^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) 及び式  $-CONH-E^1$  (式中、 $E^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第15項ないし第18項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

20. 環  $Z^1$  が、式  $-O-A^1$  (式中、 $A^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) 及び式  $-CONH-E^1$  (式中、 $E^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) で表される基の他にハロゲン原子をさらに有するベンゼン環である請求の範囲第19項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

21. 環  $Z^1$  が、式  $-O-A^1$  (式中、 $A^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) 及び式  $-CONH-E^1$  (式中、 $E^1$  は一般式 (I-1) における定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいナフタレン環である請求の範囲第15項ないし第18項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

22.  $E^1$ が、置換基を有していてもよいフェニル基である請求の範囲第15項ないし第21項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

23.  $E^1$ が、2, 5-ジ置換フェニル基又は3, 5-ジ置換フェニル基である請求の範囲第22項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

24.  $E^1$ が、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である請求の範囲第23項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

25.  $E^1$ が、置換基を有していてもよいチアゾリル基である請求の範囲第15項ないし第21項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07127

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 41/4406,  
 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609,  
 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, A61P29/00, 37/06, 43/00,  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 41/4406,  
 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609,  
 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, C07D209/48, 211/62, 265/22, 265/26,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document	relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/12588 A1		1-6, 9, 10,
	22 February, 2		13-15, 19, 22,
Y	& EP 1219596 A		23
			7, 8, 11, 12,
			16, 17, 20, 21,
			24, 25
P, A	WO 02/49632 A1	1 Molecular	1-25
	Design Inc.),		
	27 June, 2002 (27.06.02),		
	Full text		
	& AU 2002022683 A		
P, X	WO 02/076918 A1 (Suntory Ltd.),		1-25
	03 October, 2002 (03.10.02),		
	Full text		
	& EP 1314712 A1		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
 07 August, 2003 (07.08.03)

Date of mailing of the international search report  
 02 September, 2003 (02.09.03)

Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07127

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 23 December, 1999 (23.12.99), Full text & JP 2002-518307 A	1-11, 13-15, 19-24
X	JP 2000-169479 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 20 June, 2000 (20.06.00), Particularly, compound No.69 (Family: none)	1-5, 13-15, 19 6-12, 16, 17, 20-25
X	JP 52-110835 A (Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyukai), 17 September, 1977 (17.09.77), Particularly, compounds 5, 6, 15 (Family: none)	1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22 7, 8, 11, 12, 16, 17, 20, 21, 23-25
X	HSI, Richard S.P. et al., "Hydrolysis of salicylanilide car bamates", Journal of Organic Chemistry, Vol.37, No.22, 1972, p3427-31	1-6, 8, 10, 13-15, 19, 21, 22 7, 9-12, 16, 17, 20, 23-25
X	WO 01/00213 A1 (MERCK & CO., INC.), 04 January, 2001 (04.01.01), Particularly, examples 130, 147, 148, 150, 151 & EP 1206265 A1	1-6, 9, 13-15, 19 7, 8, 10-12, 16, 17, 20-25
X	WO 01/44217 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 21 June, 2001 (21.06.01), Particularly, examples 49 to 51 & JP 2003-516981 A	1-6, 9, 12-15, 19, 22, 25 7, 8, 10, 11, 16, 17, 20, 21, 23, 24
X	GB 2031410 A (PROVESAN S.A.), 23 April, 1980 (23.04.80), & JP 55-33484 A	1-7, 9, 10, 13-16, 19, 20, 22 8, 11, 12, 17, 21, 23-25
X	KLOSA, J., "Synthesis of amides from alkoxybenzoic acids and 4-amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5- pyrazolone", Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig), Vol.25, No.1-2, 1964, pages 48 to 55	1-6, 9, 13-15, 17, 19 7, 8, 10-12, 16, 20-25
X	US 3906023 A (BAYER AG.), 16 September, 1975 (16.09.75), & GB 1363597 A	15, 19, 20, 22-24
X	SABINE W. et al., "A multiple-Staining Procedure for the Detection of Different DNA Fragments on a Single Blot", Analytical Biochemistry, Vol.190, No.2, 1990, pages 254 to 258	15, 18, 21, 22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07127

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 1481713 A (STECKER INTERNATIONAL S.P.A.), 19 May, 1967 (19.05.67), (Family: none)	15, 16, 19, 20, 22-24

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07127

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-25 (part)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
(See extra sheet)
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07127

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/48, 211/62, 265/22, 265/26, 267/00, 277/46, 295/18, 295/20, 317/68, C07D213/79, C07H15/203, A61K31/255, C07D333/24, A61K31/395, 31/5375

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 267/00, 277/46, 295/18, 295/20, 317/68, C07D213/79, C07H15/203, A61K31/255, C07D333/24, A61K31/395, 31/5375

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The active ingredients of pharmaceutical compositions of claims 1-25 include an extremely wide range of compounds of various sorts, and it is therefore difficult to make complete search on all of the compounds. Further, only a few of the active ingredients of pharmaceutical compositions of claims 1-25 are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed therein within the meaning of PCT Article 5.

Thus, claims 1-25 and the description do not satisfy the prescribed requirements to such an extent that a meaningful search cannot be carried out.

In this international search report, prior art search on claims 1-25 has been made within a reasonable effort on the basis of compounds concretely disclosed in the description.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 41/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609, 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, A61P29/00, 37/06, 43/00, C07D209/48, 211/62, 265/22, 265/26, 267/00, 277/46, 295/18, 295/20, 317/68

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 41/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609, 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, C07D209/48, 211/62, 265/22, 265/26, 267/00, 277/46, 295/18, 295/20, 317/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X  Y	WO 01/12588 A1 (メルシャン株式会社) 2001.02.22, & EP 12195 96 A1	1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22, 23 7, 8, 11, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 25
P, A	WO 02/49632 A1 (株式会社分子設計研究所) 2002.06.27, 全文 & AU 2002022683 A	1-25
P, X	WO 02/076918 A1 (サントリー株式会社) 2002.10.03, 全文 & EP 1314712 A1	1-25

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.08.03

国際調査報告の発送日

02.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4 P 3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23, 全文 & JP 2002-518307 A	1-11, 13-15, 19- 24
X Y	JP 2000-169479 A (協和発酵工業株式会社) 2000.06.20, 特に化合 物No. 69 (ファミリーなし)	1-5, 13-15, 19 6-12, 16, 17, 20- 25
X Y	JP 52-110835 A (財団法人微生物化学研究会) 1977.09.17, 特に化 合物5, 6, 15 (ファミリーなし)	1-6, 9, 10, 13-1 5, 19, 22 7, 8, 11, 12, 16, 1 7, 20, 21, 23-25
X Y	HSI, Richard S. P. et al., "Hydrolysis of salicylanilide car bamates", Journal of Organic Chemistry, Vol. 37, No. 22, 1972, p3427-31	1-6, 8, 10, 13-1 5, 19, 21, 22 7, 9-12, 16, 17, 2 0, 23-25
X Y	WO 01/00213 A1 (MERCK & CO., INC.) 2001.01.04, 特に実施例130 147, 148, 150, 151 & EP 1206265 A1	1-6, 9, 13-15, 19 7, 8, 10-12, 16, 1 7, 20-25
X Y	WO 01/44217 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2001.06.21, 特に実 施例49-51 & JP 2003-516981 A	1-6, 9, 12-15, 1 9, 22, 25 7, 8, 10, 11, 16, 1 7, 20, 21, 23, 24
X Y	GB 2031410 A (PROVESAN S.A.) 1980.04.23, & JP 55-33484 A	1-7, 9, 10, 13-1 6, 19, 20, 22 8, 11, 12, 17, 21, 23-25
X Y	KLOSA, J., "Synthesis of amides from alkoxybenzoic acids and 4-amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolone", Journal fuer Pr aktische Chemie (Leipzig), Vol. 25, No. 1-2, 1964, p48-55	1-6, 9, 13-15, 1 7, 19 7, 8, 10-12, 16, 2 0-25
X	US 3906023 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 1975.09.16, & GB 13 63597 A	15, 19, 20, 22-24
X	SABINE W. et al., "A multiple-Staining Procedure for the Dete ction of Different DNA Fragments on a Single Blot", Analytic al Biochemistry, Vol. 190, No. 2, 1990, p254-258	15, 18, 21, 22
X	FR 1481713 A (STECKER INTERNATIONAL S.P.A.) 1967.05.19, (フ ァミリーなし)	15, 16, 19, 20, 22 -24

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-25の一部 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
別紙参照。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) の続き

Int. Cl<sup>7</sup> C07D213/79, C07H15/203, A61K31/255, C07D333/24, A61K31/395, 31/5375

## B. 調査を行った分野 の続き

Int. Cl<sup>7</sup> C07D213/79, C07H15/203, A61K31/255, C07D333/24, A61K31/395, 31/5375

## 第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1 - 25 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1 - 25 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1 - 25 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲 1 - 25 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

## 特 許 協 力 条

## P C T

## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
[ P C T 1 8 条、P C T 規則43、44 ]

出願人又は代理人 の書類記号 A 3 1 3 2 5 M	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0) 及び下記 5 を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 3 / 0 7 1 2 7	国際出願日 (日.月.年) 0 5 . 0 6 . 0 3	優先日 (日.月.年) 0 6 . 0 6 . 0 2
出願人 (氏名又は名称) 株式会社医薬分子設計研究所		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 ( P C T 1 8 条 ) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された磁気ディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 ( P C T 規則38.2(b) ) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-25の一部 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
別紙参照。
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## A: 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 41/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609, 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, A61P29/00, 37/06, 43/00, C07D209/48, 211/62, 265/22, 265/26, 267/00, 277/46, 295/18, 295/20, 317/68

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 41/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609, 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, C07D209/48, 211/62, 265/22, 265/26, 267/00, 277/46, 295/18, 295/20, 317/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/12588 A1 (メルシャン株式会社) 2001. 02. 22, & EP 12195 96 A1	1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22, 23
Y		7, 8, 11, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 25
P, A	WO 02/49632 A1 (株式会社分子設計研究所) 2002. 06. 27, 全文 & AU 2002022683 A	1-25
P, X	WO 02/076918 A1 (サントリー株式会社) 2002. 10. 03, 全文 & EP 1314712 A1	1-25

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 08. 03

国際調査報告の発送日

02.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世



4 P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23, 全文 & JP 2002-518307 A	1-11, 13-15, 19-24
X Y	JP 2000-169479 A (協和発酵工業株式会社) 2000.06.20, 特に化合物No.69 (ファミリーなし)	1-5, 13-15, 19 6-12, 16, 17, 20-25
X Y	JP 52-110835 A (財団法人微生物化学研究会) 1977.09.17, 特に化合物5, 6, 15 (ファミリーなし)	1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22 7, 8, 11, 12, 16, 17, 20, 21, 23-25
X Y	HSI, Richard S. P. et al., "Hydrolysis of salicylanilide carbamates", Journal of Organic Chemistry, Vol.37, No.22, 1972, p3427-31	1-6, 8, 10, 13-15, 19, 21, 22 7, 9-12, 16, 17, 20, 23-25
X Y	WO 01/00213 A1 (MERCK & CO., INC.) 2001.01.04, 特に実施例130 147, 148, 150, 151 & EP 1206265 A1	1-6, 9, 13-15, 19 7, 8, 10-12, 16, 17, 20-25
X Y	WO 01/44217 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2001.06.21, 特に実施例49-51 & JP 2003-516981 A	1-6, 9, 12-15, 19, 22, 25 7, 8, 10, 11, 16, 17, 20, 21, 23, 24
X Y	GB 2031410 A (PROVESAN S.A.) 1980.04.23, & JP 55-33484 A	1-7, 9, 10, 13-15, 19, 20, 22 8, 11, 12, 17, 21, 23-25
X Y	KLOSA, J., "Synthesis of amides from alkoxybenzoic acids and 4-amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolone", Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig), Vol.25, No.1-2, 1964, p48-55	1-6, 9, 13-15, 17, 19 7, 8, 10-12, 16, 20-25
X	US 3906023 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 1975.09.16, & GB 13 63597 A	15, 19, 20, 22-24
X	SABINE W. et al., "A multiple-Staining Procedure for the Detection of Different DNA Fragments on a Single Blot", Analytical Biochemistry, Vol.190, No.2, 1990, p254-258	15, 18, 21, 22
X	FR 1481713 A (STECKER INTERNATIONAL S.P.A.) 1967.05.19, (ファミリーなし)	15, 16, 19, 20, 22-24

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) の続き

Int. Cl<sup>7</sup> C07D213/79, C07H15/203, A61K31/255, C07D333/24, A61K31/395, 31/5375

## B. 調査を行った分野 の続き

Int. Cl<sup>7</sup> C07D213/79, C07H15/203, A61K31/255, C07D333/24, A61K31/395, 31/5375

## 第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-25 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-25 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-25 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲 1-25 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

## 特許協力条約

発信人 日本国特許庁 (国際予備審査機関)

出願人代理人  特許業務法人特許事務所サイクス  あて名  〒 104-0031  東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階	殿
---	---

PCT見解書

(法第13条)  
(PCT規則66)発送日  
(日.月.年)

02.09.03

出願人又は代理人  
の書類記号

A31325M

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号

PCT/JPO3/07127

国際出願日

(日.月.年) 05.06.03

優先日

(日.月.年) 06.06.02

国際特許分類 (IPC) [Int. Cl.] A61K31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 41/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609, 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, (特別ページに続く)

出願人 (氏名又は名称)

株式会社医薬分子設計研究所

- これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
- この見解書は、次の内容を含む。
  - ☒ 見解の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☒ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見
- 出願人は、この見解書に答えることが求められる。いつ?
 

上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限られることに注意されたい。

どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。

なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。

応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
- 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 06.10.04 である。

名称及びあて先

日本国特許庁 (IPEA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4P

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

## I. 見解の基礎

1. この見解答は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解答において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解答を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この見解答は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不成

□ 國際出題全体

☒ 請求の範囲 1-25の一部

☐ この国際出願又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際予備審査をすることを要しない  
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-25 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-25 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-25 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-25 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、先の国際調査報告では、請求の範囲 1-25 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行ったので、この調査の範囲で、国際予備審査を行うこととする。

☒ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 1-25 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 1-25の一部 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、見解書を作成することができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1 1 有  
請求の範囲 1-10, 12-25 無

進歩性 (IS)

請求の範囲 有  
請求の範囲 1-25 無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲 1-25 有  
請求の範囲 無

2. 文献及び説明

- 文献1) WO 01/12588 A1 (メルシャン株式会社) 2001.02.22  
 文献2) WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23  
 文献3) JP 2000-169479 A (協和発酵工業株式会社) 2000.06.20  
 文献4) JP 52-110835 A (財団法人微生物化学研究会) 1977.09.17  
 文献5) Journal of Organic Chemistry, Vol.37, No.22, 1972, p3427-31  
 文献6) WO 01/00213 A1 (MERCK & CO., INC.) 2001.01.04  
 文献7) WO 01/44217 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2001.06.21  
 文献8) GB 2031410 A (PROVESAN S.A.) 1980.04.23  
 文献9) Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig), Vol.25, No.1-2, 1964, p48-55  
 文献10) US 3906023 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 1975.09.16  
 文献11) Analytical Biochemistry, Vol.190, No.2, 1990, p254-258  
 文献12) FR 1481713 A (STECKER INTERNATIONAL S.P.A.) 1967.05.19

請求の範囲1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22, 23に係る発明は、文献1により新規性及び進歩性を有さない。文献1には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する化合物として、式(2)で示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。してみると、請求の範囲1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22, 23に係る発明は、文献1記載のものと同一である。

請求の範囲1-5, 13-15, 19に係る発明は、文献3により新規性及び進歩性を有さない。文献3には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する化合物として、化合物69で示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。してみると、請求の範囲1-5, 13-15, 19に係る発明は、文献3記載のものと同一である。

## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書(PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 02/076918 A1 「EX」	03. 10. 02	27. 03. 02	27. 03. 01

## 2. 書面による開示以外の開示(PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

請求の範囲1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22に係る発明は、文献4により新規性及び進歩性を有さない。文献4には、免疫疾患治療剤として、化合物5, 6, 15で示される化合物が記載されている。

請求の範囲1-6, 8, 10, 13-15, 19, 21, 22に係る発明は、文献5により新規性及び進歩性を有さない。文献5には、抗炎症等に有用な化合物として、種々のサルチル酸アミド類似体が記載されている。

請求の範囲1-6, 9, 13-15, 19に係る発明は、文献6により新規性及び進歩性を有さない。文献6には、免疫疾患に有用な化合物として、実施例130, 147, 148, 150, 151で示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。

請求の範囲1-6, 9, 12-15, 19, 22, 25に係る発明は、文献7により新規性及び進歩性を有さない。文献7には、炎症等に有効な化合物として、チアゾール基を有するサルチル酸アミド誘導体が記載されており、該誘導体は、請求の範囲1-6, 9, 12-15, 19, 22, 25に係る発明化合物と同一である。

請求の範囲1-7, 9, 10, 13-16, 19, 20, 22に係る発明は、文献8により新規性及び進歩性を有さない。文献8には、炎症等に有効な化合物として、1,3-ベンゾジオキサン-2,4-ジオン誘導体が記載されており、該誘導体は、請求の範囲1-7, 9, 10, 13-16, 19, 20, 22に係る発明化合物と同一である。

請求の範囲1-6, 9, 13-15, 17, 19に係る発明は、文献9により新規性及び進歩性を有さない。文献9には、炎症等に有効な化合物として、モルフォリン基を有するサルチル酸アミド誘導体が記載されており、該誘導体は、請求の範囲1-6, 9, 13-15, 17, 19に係る発明化合物と同一である。

上記文献4-9には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用についての記載はないが、本願発明医薬は、実際に医薬として使用する際には、免疫抑制剤や抗炎症剤として適用されるものと認められるから、その医薬用途は、文献4-9記載のものと区別することはできない。してみると、請求の範囲1-10, 12-17, 19-23, 25に係る発明は、文献4-9記載のものと同一である。

文献2には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する化合物として、式Iで示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。してみると、文献1-9に記載の化合物は、免疫抑制作用や抗炎症作用を有するサルチル酸アミドを基本骨格とする点で共通である。

そして、文献1-9の記載から、当該サルチル酸アミド誘導体は、種々置換基を有していても、免疫抑制作用や抗炎症作用を有するものと認められるから、文献1-9に記載された環構造、置換基を、それぞれ置換してみることは、当業者が容易になし得ることである。

請求の範囲15, 19, 20, 22-24に係る発明は、文献10により新規性及び進歩性を有さない。文献10には、種々のサルチル酸アミド化合物が記載されており、該化合物は、請求の範囲15, 19, 20, 22-24に係る発明化合物と同一である。

請求の範囲15, 18, 21, 22に係る発明は、文献11により新規性及び進歩性を有さない。文献11には、ナフトール誘導体が記載されており、該化合物は、請求の範囲15, 18, 21, 22に係る発明化合物と同一である。

請求の範囲15, 16, 19, 20, 22-24に係る発明は、文献12により新規性及び進歩性を有さない。文献12には、1,3-ベンゾジオキサン-2,4-ジオン誘導体が記載されており、該化合物は、請求の範囲15, 16, 19, 20, 22-24に係る発明化合物と同一である。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 欄の続き

国際特許分類 (IPC) の続き

A61P29/00, 37/06, 43/00, C07D209/48, 211/62, 265/22, 265/26, 267/00, 277/4  
6, 295/18, 295/20, 317/68

## 特 許 協 力 条 約

## P C T

## 国際予備審査報告

(注第12条、法施行規則第56条)

〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 A 3 1 3 2 5 M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 3 / 0 7 1 2 7	国際出願日 (日.月.年) 0 5 . 0 6 . 0 3	優先日 (日.月.年) 0 6 . 0 6 . 0 2
国際特許分類 (IPC) Int.Cl <sup>1</sup> A61K31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 41/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609, 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, (特別ページに続く)		
出願人 (氏名又は名称) 株式会社医薬分子設計研究所		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 7 ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input checked="" type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 0 5 . 0 6 . 0 3	国際予備審査報告を作成した日 1 9 . 1 1 . 0 3
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世 電話番号 03-3581-1101 内線 3451

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1-25の一部

理由:

☐ この国際出願又は請求の範囲 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-25 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-25 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲が多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-25 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-25 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、先の国際調査報告では、請求の範囲 1-25 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行ったので、この調査の範囲で、国際予備審査を行うこととする。

☒ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 1-25 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 1-25 の一部 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査を行うことができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

11

有

請求の範囲

1-10, 12-25

無

進歩性(IS)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-25

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-25

有

請求の範囲

無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1) WO 01/12588 A1 (メルシャン株式会社) 2001.02.22  
 文献2) WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.12.23  
 文献3) JP 2000-169479 A (協和発酵工業株式会社) 2000.06.20  
 文献4) JP 52-110835 A (財団法人微生物化学研究会) 1977.09.17  
 文献5) Journal of Organic Chemistry, Vol. 37, No. 22, 1972, p3427-31  
 文献6) WO 01/00213 A1 (MERCK & CO., INC.) 2001.01.04  
 文献7) WO 01/44217 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2001.06.21  
 文献8) GB 2031410 A (PROVESAN S.A.) 1980.04.23  
 文献9) Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig), Vol. 25, No. 1-2, 1964, p48-55  
 文献10) US 3906023 A (BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT) 1975.09.16  
 文献11) Analytical Biochemistry, Vol. 190, No. 2, 1990, p254-258  
 文献12) FR 1481713 A (STECKER INTERNATIONAL S.P.A.) 1967.05.19

請求の範囲1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22, 23に係る発明は、文献1により新規性及び進歩性を有さない。文献1には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する化合物として、式(2)で示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。してみると、請求の範囲1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22, 23に係る発明は、文献1記載のものと同一である。

請求の範囲1-5, 13-15, 19に係る発明は、文献3により新規性及び進歩性を有さない。文献3には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する化合物として、化合物69で示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。してみると、請求の範囲1-5, 13-15, 19に係る発明は、文献3記載のものと同一である。

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 02/076918 A1 「EX」	03.10.02	27.03.02	27.03.01

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

請求の範囲1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22に係る発明は、文献4により新規性及び進歩性を有さない。文献4には、免疫疾患治療剤として、化合物5, 6, 15で示される化合物が記載されている。

請求の範囲1-6, 8, 10, 13-15, 19, 21, 22に係る発明は、文献5により新規性及び進歩性を有さない。文献5には、抗炎症等に有用な化合物として、種々のサルチル酸アミド類似体が記載されている。

請求の範囲1-6, 9, 13-15, 19に係る発明は、文献6により新規性及び進歩性を有さない。文献6には、免疫疾患に有用な化合物として、実施例130, 147, 148, 150, 151で示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。

請求の範囲1-6, 9, 12-15, 19, 22, 25に係る発明は、文献7により新規性及び進歩性を有さない。文献7には、炎症等に有効な化合物として、チアゾール基を有するサルチル酸アミド誘導体が記載されており、該誘導体は、請求の範囲1-6, 9, 12-15, 19, 22, 25に係る発明化合物と同一である。

請求の範囲1-7, 9, 10, 13-16, 19, 20, 22に係る発明は、文献8により新規性及び進歩性を有さない。文献8には、炎症等に有効な化合物として、1, 3-ベンゾジオキサン-2, 4-ジオン誘導体が記載されており、該誘導体は、請求の範囲1-7, 9, 10, 13-16, 19, 20, 22に係る発明化合物と同一である。

請求の範囲1-6, 9, 13-15, 17, 19に係る発明は、文献9により新規性及び進歩性を有さない。文献9には、炎症等に有効な化合物として、モルフォリン基を有するサルチル酸アミド誘導体の記載されており、該誘導体は、請求の範囲1-6, 9, 13-15, 17, 19に係る発明化合物と同一である。

上記文献4-9には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用に関する記載はないが、本願発明医薬は、実際に医薬として使用する際には、免疫抑制剤や抗炎症剤として適用されるものと認められるから、その医薬用途は、文献4-9記載のものと区別することはできない。してみると、請求の範囲1-10, 12-17, 19-23, 25に係る発明は、文献4-9記載のものと同一である。

文献2には、NF- $\kappa$ B活性化阻害作用を有する化合物として、式Iで示されるサルチル酸アミド誘導体が記載されている。してみると、文献1-9に記載の化合物は、免疫抑制作用や抗炎症作用を有するサルチル酸アミドを基本骨格とする点で共通である。

そして、文献1-9の記載から、当該サルチル酸アミド誘導体は、種々置換基を有していても、免疫抑制作用や抗炎症作用を有するものと認められるから、文献1-9に記載された環構造、置換基を、それぞれ置換してみることは、当業者が容易になし得ることである。

請求の範囲15, 19, 20, 22-24に係る発明は、文献10により新規性及び進歩性を有さない。文献10には、種々のサルチル酸アミド化合物が記載されており、該化合物は、請求の範囲15, 19, 20, 22-24に係る発明化合物と同一である。

請求の範囲15, 18, 21, 22に係る発明は、文献11により新規性及び進歩性を有さない。文献11には、ナフトール誘導体が記載されており、該化合物は、請求の範囲15, 18, 21, 22に係る発明化合物と同一である。

請求の範囲15, 16, 19, 20, 22-24に係る発明は、文献12により新規性及び進歩性を有さない。文献12には、1, 3-ベンゾジオキサン-2, 4-ジオン誘導体が記載されており、該化合物は、請求の範囲15, 16, 19, 20, 22-24に係る発明化合物と同一である。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 欄の続き

国際特許分類 (IPC) の続き

A61P29/00, 37/06, 43/00, C07D209/48, 211/62, 265/22, 265/26, 267/00, 277/4  
6, 295/18, 295/20, 317/68

## PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

03. 7. 25 2012

SIKS &amp; Co.

KN

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF  
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SIKS & CO.  
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku  
Bldg., 8-7, Kyobashi 1-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-0031  
Japan

Date of mailing (day/month/year) 16 July 2003 (16.07.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A31325M	International application No. PCT/JP03/07127

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. (for all designated States except  
US)

MUTO, Susumu et al (for US)

International filing date : 05 June 2003 (05.06.03)

Priority date(s) claimed : 06 June 2002 (06.06.02)

Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 27 June 2003 (27.06.03)

List of designated Offices

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW

EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

EP : AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR

OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,

EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,

MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,

TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  Kaori FUJINO (Fax 338 9090)
Facsimile No. (41-22) 338.90.90	Telephone No. (41-22) 338 8726

## Continuation of Form PCT/IB/301

## NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year) 16 July 2003 (16.07.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A31325M	International application No. PCT/JP03/07127

**ATTENTION**

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- ☒ confirmation of precautionary designations (if applicable)
- ☒ requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

04.1.8 22

SIKS & Co.

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

SIKS & CO.  
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg., 8-7, Kyobashi  
1-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-0031  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 18 December 2003 (18.12.03)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference A31325M			
International application No. PCT/JP03/07127	International filing date (day/month/year) 05 June 2003 (05.06.03)	Priority date (day/month/year) 06 June 2002 (06.06.02)	
Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, EP, HU, JP, KG, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 18 December 2003 (18.12.03) under No. WO 03/103656

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Judith Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11

RECEIVED

04.1.8 2

SIKS &amp; Co.

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP03/0712

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

SIKS & CO.  
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg., 8-7, Kyobashi  
1-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-0031  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 18 December 2003 (18.12.03)		
Applicant's or agent's file reference A31325M		
IMPORTANT INFORMATION		
International application No. PCT/JP03/07127	International filing date (day/month/year) 05 June 2003 (05.06.03)	Priority date (day/month/year) 06 June 2002 (06.06.02)
Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. et al		

- The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:  
 EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR  
 National: AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KR, MN, NI, NO, PL, RO, RU, SK, US
- The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:  
 AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW  
 EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM  
 OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG  
 National: AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1) (a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3) (b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Judith Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11

From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL  
OF COPIES OF TRANSLATION  
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

(PCT Rule 72.2)

To:

SIKS & CO.  
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg., 8-7, Kyobashi  
1-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-0031  
JAPON

Date of mailing ( <i>day/month/year</i> ) 02 December 2004 (02.12.2004)	
Applicant's or agent's file reference A31325M	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
International application No. PCT/JP2003/007127	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) 05 June 2003 (05.06.2003)
Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. et al	

**1. Transmittal of the translation to the applicant.**

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

**2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.**

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

AZ, CA, CH, CN, CO, EP, GH, KG, KR, MK, MZ, RO, RU, TM

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

**3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).**

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Yoshiko Kuwahara
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Facsimile No. +41 22 338 90 90

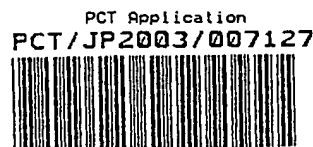
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)



Applicant's or agent's file reference A31325M	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/007127	International filing date (day/month/year) 05 June 2003 (05.06.2003)	Priority date (day/month/year) 06 June 2002 (06.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/167, 31/18, 31/222, 31/27, 31/4035, 31/4406, 31/4409, 31/445, 31/4453, 31/495, 31/536, 31/5377, 31/55, 31/609, 31/625, 31/661, 31/7034, 38/00, (see supplemental sheet)		
Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 June 2003 (05.06.2003)	Date of completion of this report 19 November 2003 (19.11.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/007127

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP03/07127

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-a part of 25

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-25  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

The active ingredients of the medicinal compositions described in the inventions of claims 1-25 include an extremely wide and varied range of compounds, and it is impossible to conduct a complete search of them all. On the other hand, only a small portion of the active ingredients of the medicinal compositions described in the inventions of claims 1-25 are supported by the Specification in the sense of PCT Article 6 and fully disclosed in the Specification in the sense of PCT Article 5.

Therefore, the descriptions of the inventions of claims 1-25 and the Specification do not satisfy the requirement for specificity such that a meaningful international search can be conducted.

As a result, in this international examination report a search of prior art was conducted for the inventions of claims 1-25 within a reasonable scope based on the compounds that are specifically disclosed in the Specification, and this international preliminary examination will be conducted within the scope of that search.

- ☒ the claims, or said claims Nos. 1-25 are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-a part of 25

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07127

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	11	YES
	Claims	1-10, 12-25	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-25	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

- Document 1) WO 01/12588 A1 (Mercian Corp.) February 22, 2001  
Document 2) WO 99/65449 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) December 23, 1999  
Document 3) JP 2000-169479 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) June 20, 2000  
Document 4) JP 52-110835 A (Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyukai) September 17, 1977  
Document 5) Journal of Organic Chemistry, Vol. 37, No. 22, 1972, p. 3427-31  
Document 6) WO 01/00213 A1 (MERCK & CO., INC.) January 4, 2001  
Document 7) WO 01/44217 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) June 21, 2001  
Document 8) GB 2031410 A (PROVESAN S.A.) April 23, 1980  
Document 9) Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig), Vol. 25, No. 1-2, 1964, p. 48-55  
Document 10) US 3906023 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) September 16, 1975  
Document 11) Analytical Biochemistry, Vol. 190, No. 2, 1990, p. 254-258  
Document 12) FR 1481713 A (STECKER INTERNATIONAL S.P.A.) May 19, 1967

Based on the description in document 1, the inventions of claims 1-6, 10, 13-15, 19, 22 and 23 lack novelty and an inventive step. Document 1 describes the salicylic acid amide derivative represented by Formula (2) as a compound that inhibits NF- $\kappa$ B activation. Thus, the inventions of claims 1-6, 9, 10, 13-15, 19, 22 and 23 are one and the same as the invention described in document 1.

Based on the description in document 3, the inventions of claims 1-5, 13-15 and 19 lack novelty and an inventive step. Document 3 describes the salicylic acid amide derivative represented as Compound 69 as a compound that inhibits NF- $\kappa$ B activation. Thus, the inventions of claims 1-5, 13-15 and 19 are one and the same as the invention described in document 1.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07127

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 02/076918 A1 [EX]	03.10.02	27.03.02	27.03.01

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07127

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box V:

Based on the description in document 4, the inventions of claims 1-6, 10, 13-15, 19 and 22 lack novelty and an inventive step. Document 4 describes compounds represented as Compounds 5, 6, and 15 as drugs for the treatment of immune diseases.

Based on the description in document 5, the inventions of claims 1-6, 8, 10, 13-15, 19, 21 and 22 lack novelty and an inventive step. Document 5 describes various salicylic acid amide analogues as compounds useful as antiinflammatory drugs, etc.

Based on the description in document 6, the inventions of claims 1-6, 9, 13-15, and 19 lack novelty and an inventive step. Document 6 describes the salicylic acid amide derivatives represented in Examples 130, 147, 148, 150 and 151 as compounds useful for the treatment of immune diseases.

Based on the description in document 7, the inventions of claims 1-6, 9, 12-15, 19, 22 and 25 lack novelty and an inventive step. Document 7 describes salicylic acid amide derivatives having a thiazole group as compounds useful for the treatment of inflammation, etc.

Based on the description in document 8, the inventions of claims 1-7, 9, 10, 13-16, 19, 20, and 22 lack novelty and an inventive step. Document 8 describes 1,3-benzodioxane-2,4-dione derivatives as compounds useful for the treatment of inflammation, and these derivatives are one and the same as the inventive compounds of claims 1-7, 9, 10, 13-16, 19, 20, and 22.

Based on the description in document 9, the inventions of claims 1-6, 9, 13-15, 17, and 19 lack novelty and an inventive step. Document 9 describes salicylic acid amide derivatives having a morpholine group as compounds useful for the treatment of inflammation, etc., and these derivatives are one and the same as the inventive compounds of 1-6, 9, 13-15, 17, and 19.

Documents 4-9 do not contain descriptions of NF- $\kappa$ B activation inhibition, but this examination finds that the inventive drugs of this application are used as immunosuppressants and antiinflammatory drugs when they are actually used as medicines. Therefore, the applications of the drugs are indistinguishable from those described in documents 4-9. Thus, the inventions of claims 1-10, 12-17, 19-23, and 25 are one and the same as those described in documents 4-9.

Document 2 describes the salicylic acid amide derivative represented by Formula I as a compound that inhibits NF- $\kappa$ B activation. Thus, the compounds described in documents 1-9 share a common basic scaffold of a salicylic acid amide that has immunosuppressive and antiinflammatory actions.

In addition, based on the descriptions in documents 1-9, this examination finds that these salicylic acid amide derivatives have immunosuppressive and antiinflammatory actions even when they have various substituents. Therefore, persons skilled in the art can easily try to replace the various substituents and ring structures of the compounds described in documents 1-9.

Based on the description in document 10, the inventions of claims 15, 19, 20, and 22-24 lack novelty and an inventive step. Document 10 describes various salicylic acid amide compounds, and these compounds are one and the same as the inventive compounds of claims 15, 19, 20, and 22-24.

Based on the description in document 11, the inventions of claims 15, 18, 21, and 22 lack novelty and an inventive step. Document 11 describes naphthol derivatives, and these compounds are one and the same as the inventive compounds of claims 15, 18, 21, and 22.

Based on the description in document 12, the inventions of claims 15, 16, 19, 20, and 22-24 lack novelty and an inventive step. Document 12 describes 1,3-benzodioxane-2,4-dione derivatives and these compounds are one and the same as the inventive compounds of claims 15, 16, 19, 20 and 22-24.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07127

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box :

Continuation of International Patent Classification (IPC)

A61P29/00, 37/06, 43/00, C07D209/48, 211/62, 265/22, 265/26, 267/00, 277/46, 295/18, 295/20, 317/68

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**